

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年12月20日 (20.12.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/96552 A1(51) 国際特許分類: C12N 15/09, C07K
14/47, 16/18, C12P 21/08

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/04956

(22) 国際出願日: 2001年6月12日 (12.06.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-177540 2000年6月13日 (13.06.2000) JP
特願2000-177544 2000年6月13日 (13.06.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術
振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY
CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県川口市本
町4丁目1番8号 Saitama (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 金澤一郎

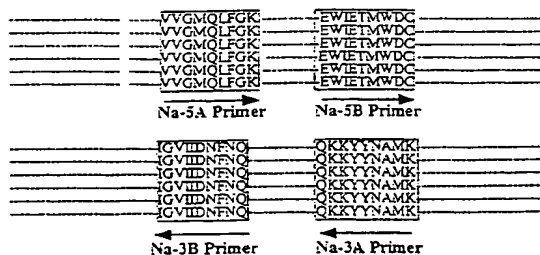
(KANAZAWA, Ichiro) [JP/JP]; 〒145-0071 東京都大
田区田園調布1-47-17 Tokyo (JP). 後藤 順 (GOTO,
Jun) [JP/JP]; 〒113-0021 東京都文京区本駒込1-14-1
Tokyo (JP). 鄭 善容 (JEONG, Seon-Yong) [KR/JP];
〒120-0003 東京都足立区東和1-1-20 パレドール
TOWA101 Tokyo (JP).(74) 代理人: 弁理士 西澤利夫 (NISHIZAWA, Toshio); 〒
150-0042 東京都渋谷区宇田川町37-10 麻仁ビル6階
Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): CA, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SODIUM CHANNELS SCN1A AND SCN3A

(54) 発明の名称: ナトリウムチャンネルSCN1AおよびSCN3A

(1) H-SCN2a: 1:MAQSVLVPPGDSFRFFIRE
(2) H-SCN4a: 1:MAARRPSCITLRLGPECLRP
(3) H-SCN3a: 1:MAVFL1PRGTSSFRFFIRE
(4) H-SCN9a: 1:MAVFL1PPGDSFRFFIRE
(5) R-Sc1a: 1:MEQTVLVPPGDSFRFFIRE
(6) R-Sc3a: 1:MAQALLVPPGPESFRFFIRE(57) Abstract: A human sodium channel SCN1A having
the amino acid sequence represented by SEQ ID NO:2;
a human gene encoding this protein molecule; and
SCN1A cDNA having the base sequence represented by
SEQ ID NO:1. Another human sodium channel SCN3A
having the amino acid sequence represented by SEQ ID
NO:4; a human gene encoding this protein molecule; and
SCN3A cDNA. These substances largely contribute to
the clarification of a physiological mechanism in which
excitant cells participate, the specification of the causes
of various human diseases, and the development of novel
remedies.

— KEDKGDRESKK -2005
— AWPPAPPQGVVPGVKSILV -1336
— YSHSEDLADPPSPDRDRESIV -2016
— EKDKGDSKESKK -1977
— EKAKKK -2009
— KEINGKEVRENQK -1951

[続葉有]

WO 01/96552 A1



(57) 要約:

この発明は、配列番号 2 のアミノ酸配列を有するヒト・ナトリウムチャンネル SCN1A、このタンパク質分子をコードするヒト遺伝子、および配列番号 1 の塩基配列を有する SCN1A cDNA を提供する。この発明はまた、配列番号 4 のアミノ酸配列を有するヒト・ナトリウムチャンネル SCN3A、このタンパク質分子をコードするヒト遺伝子、および SCN3A cDNA を提供する。これらの発明は、興奮性細胞の関与する生理メカニズムの解明、各種のヒト疾患の原因の特定、および新たな治療薬剤の開発に大きく貢献する。

明細書

ナトリウムチャンネル SCN1A および SCN3A

5

技術分野

この出願の発明は、ヒト神経系のナトリウムチャンネルの新規な α サブユニット SCN1A および SCN3A、それらの遺伝子および cDNA、並びに SCN1A および
10 SCN3A のそれぞれに対する抗体に関するものである。

背景技術

15 膜電位依存性ナトリウムチャンネルは、神経・筋などの興奮性細胞の細胞膜に存在する膜タンパク質分子である。興奮性細胞は、活動電位を発生させることによってその機能を果たしている。例えば、神経細胞の場合には、細胞体において発生した活動電位が軸索を伝播することによって、神経細胞の機能である情報の伝達が行われる。ナトリウムチャンネルは、カリウムチャンネルとともに、活動電位の開始・伝播を担っているタンパク質分子である。
20

膜電位依存性ナトリウムチャンネルは複数のサブユニットから構成されているが、その主要な機能は α サブユニットに備わっている。これまでに、哺乳動物においては複数の α サブユニット遺伝子の存在が明らかにされており、ヒトにおいては少なくとも SCN1A (2q24)、SCN2A (2q23)、SCN3A (2q24-q31)、SCN4A (17q23.1-q25.3)、SCN5A (3p21)、SCN6A (2q21-q23)、SCN8A (12q13)、SCN9A (2q24)、SCN10A (3p22-q24) の9個の遺伝子が存在することが知られている（括弧内はヒト染色体座）。ただし、これら全ての遺伝子が完全な形でクロー

25

ニングされている訳ではなく、遺伝子によっては部分的な配列のみが報告されているものや、あるいはマウスやラットの相同配列からヒト相同遺伝子が確認されているものも存在する。特に、SCN1A および SCN3A は、完全長の cDNA は未だに特定されておらず、その遺伝子がコードするタンパク質についても全貌は知られていない。

近年、ヒトまたは動物においてこれら遺伝子の突然変異による疾患が同定されており、ナトリウムチャンネルの α サブユニットは、生理学的に重要な分子というだけでなく、その変異が疾患原因となることも明らかにされてきている。例えば、SCN4A の突然変異により家族性高カリウム血症性周期性四肢麻痺が生じること、SCN5A の突然変異により QT 延長症候群 3 型が発症することなどが明らかにされている。また、ヒトでの相応する疾患は知られてはいないが、マウスミュータント motor endplate disease (med) の原因遺伝子として SCN8A がクローニングされている。

15

膜電位依存性ナトリウムチャンネルの分子生物学的実体と機能を解明することは、ヒトの生理メカニズムを理解するうえでも、また、各種疾患の直接原因を特定するうえでも極めて重要である。さらには、その生理的機能から推察して、ナトリウムチャンネルに作用する物質はそれが発現している細胞の機能を調節する薬物（例えば、麻酔薬、鎮痛薬、筋弛緩剤など）となる可能性があり、新たな治療薬剤開発の標的としても重要である。

20

この出願の発明者らは、ヒト神経系で発現している全てのナトリウムチャンネルを確認することを目的として遺伝子のクローニングを行った結果、ヒトの SCN1A および SCN3A の完全長 cDNA をクローニングし、この cDNA がコードしているタンパク質 SCN1A および SCN3A の全アミノ酸配列を明らかにすることに成功した。

25

この出願は、発明者らが見いだしたヒトのナトリウムチャンネル SCN1A および

SCN3A と、その cDNA を具体的に提供することを課題としている。またこの出願は、SCN1A および SCN3A をそれぞれコードする遺伝子と、SCN1A および SCN3A のそれぞれに対する抗体を提供することを課題としている。

5

発明の開示

この出願の発明は、配列番号 2 のアミノ酸配列を有するナトリウムチャンネル SCN1A、および配列番号 4 のアミノ酸配列を有するナトリウムチャンネル SCN3A
10 を提供する。

また、この出願の発明は、前記のナトリウムチャンネル SCN1A をコードし、ヒト染色体 2 番長腕 (2q24) に存在するヒト遺伝子と、この遺伝子の cDNA であって、配列番号 1 の塩基配列を有する cDNA を提供する。

15

さらにこの出願の発明は、前記のナトリウムチャンネル SCN3A をコードし、ヒト染色体 2 番長腕 (2q24-31) に存在するヒト遺伝子と、この遺伝子の cDNA であって、配列番号 3 の塩基配列を有する cDNA を提供する。

20 さらにこの出願は、前記のナトリウムチャンネル SCN1A および SCN3A のそれぞれに対する抗体をも提供する。

図面の簡単な説明

25

図 1 は、SCN1A および SCN3A の PCR 増幅に用いたプライマーセットと、これらのプライマー合成の基になった既知配列を示す模式図である。

図 2 は、SCN1A cDNA の構造と、RT-PCR および RACE により得られたクローンとの関係を示す模式図である。

図 3 は、SCN3A cDNA の構造と、RT-PCR および RACE により得られたクローンとの関係を示す模式図である。

図 4 は、ヒト神経系組織における SCN1A mRNA の発現を調べた RT-PCR の結果である。

図 5 は、ヒト神経系組織における SCN3A mRNA の発現を調べた RT-PCR の結果である。

発明を実施するための最良の形態

15

この発明のナトリウムチャンネル SCN1A は、配列番号 1 に塩基配列を示した cDNA から発現される転写産物であり、配列番号 2 に示した 1999 個のアミノ酸からなっている。また、この発明のナトリウムチャンネル SCN3A は、配列番号 3 に塩基配列を示した cDNA から発現される転写産物であり、配列番号 4 に示した 2000 個のアミノ酸からなっている。

20

この発明の SCN1A および SCN3A（以下、SCN1A；3A と記載することがある）は、公知の方法、すなわちヒトの各種臓器から単離する方法、この出願によって提供されるのアミノ酸配列に基づき化学合成によってペプチドを調製する方法、あるいはこの出願によって提供される cDNA を用いて組換え DNA 技術で生産する方法などにより取得することができる。例えば、組換え DNA 技術によって SCN1A；3A を取得する場合には、この発明によって提供される cDNA の翻訳領域を有するベクターからインビトロ転写によって RNA を調製し、これを鋳型としてインビトロ翻訳を

25

行うことにより、SCN1A ; 3A タンパク質を得ることができる。また cDNA の翻訳領域を公知の方法により適当な発現ベクターに組換え、この組換えベクターで大腸菌、枯草菌、酵母、動植物細胞等を形質転換すれば、これらの形質転換体で SCN1A ; 3A を大量に発現させることができる。

5

この発明の SCN1A ; 3A をインビトロ翻訳で生産する場合には、この発明の cDNA の翻訳領域を RNA ポリメラーゼプロモーターを有するベクターに組換え、プロモーターに対応する RNA ポリメラーゼを含むウサギ網状赤血球溶解物や小麦胚芽抽出物などのインビトロ翻訳系に添加すればよい。RNA ポリメラーゼプロモーターとして
10 は、T7、T3、SP6 などが例示できる。これらの RNA ポリメラーゼプロモーターを含むベクターとしては、pKA1、pCDM8、pT3/T7 18、pT7/T3 19、pBluescript II などが例示できる。

また、この発明の SCN1A ; 3A を大腸菌などの微生物で発現させる場合には、微生物中で複製可能なオリジン、プロモーター、リボソーム結合部位、DNA クローニ
15 ング部位、ターミネーター等を有する発現ベクターに、この発明の cDNA の翻訳領域を組換えて発現ベクターを作成し、この発現ベクターで宿主細胞を形質転換し、この形質転換体を培養すればよい。この際、任意の翻訳領域の前後に開始コドンと停止コドンが付加すれば、任意の領域を含むタンパク質断片を得ることができる。
20 あるいは、他のタンパク質との融合タンパク質として発現させることもできる。この融合タンパク質を適当なプロテアーゼで切断することによって SCN1A ; 3A のみを取得することもできる。大腸菌用発現ベクターとしては、pUC 系、pBluescript II、pET 発現システム、pGEX 発現システムなどが例示できる。

25 この発明の SCN1A ; 3A を真核細胞で発現させる場合には、この発明の cDNA の翻訳領域を、プロモーター、スプライシング領域、ポリ(A)付加部位等を有する真核細胞用発現ベクターに組換え、真核細胞内に導入する。発現ベクターとしては、pKA1、pCDM8、pSVK3、pMSG、pSVL、pBK-CMV、pBK-RSV、EBV ベクター、

pRS、pYES2 などが例示できる。真核細胞としては、サル腎臓細胞 COS7、チャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO などの哺乳動物培養細胞、出芽酵母、分裂酵母、カイク細胞、アフリカツメガエル卵細胞などが一般に用いられるが、これらに限定されるものではない。発現ベクターを真核細胞に導入するには、電気穿孔法、リン酸カルシウム法、リポソーム法、DEAE デキストラン法など公知の方法を用いることができる。

上記の方法により原核細胞や真核細胞でタンパク質を発現させたのち、培養物から目的タンパク質を単離精製するためには、公知の分離操作を組み合わせで行う。

例えば、尿素などの変性剤や界面活性剤による処理、超音波処理、酵素消化、塩析や溶媒沈殿法、透析、遠心分離、限外濾過、ゲル濾過、SDS-PAGE、等電点電気泳動、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー等である。

この発明の SCN1A ; 3A には、配列番号 2 または 4 のアミノ酸配列におけるいかなる部分配列を含むペプチド断片（5 アミノ酸残基以上）も含まれる。これらのペプチド断片は抗体を作製するための抗原として用いることができる。また、この発明の SCN1A ; 3A には、他の任意のタンパク質との融合蛋白質も含まれる。

この発明の遺伝子は、上記 SCN1A をコードし、ヒト染色体 2 番長腕（2q24）に存在する遺伝子である。またこの発明の遺伝子は、上記 SCN3A をコードし、ヒト染色体 2 番長腕（2q24-31）に存在する遺伝子である。これらの遺伝子は、例えばこの発明の cDNA またはその一部配列をプローブとして、既存のゲノムライブラリーから DNA 断片として単離することができる。

この発明の cDNA は、例えばヒト細胞由来の cDNA からクローン化することができる。cDNA はヒト細胞から抽出したポリ A⁺RNA を鋳型として合成する。合成法としては、岡山-Berg 法（Mol. Cell. Biol. 2:161-170, 1982）、Gubler-Hoffman 法(J.

Gene 25:263-269, 1983)、キャッピング法 (Gene 150:243-250, 1994) 等を用いることができる。また市販のヒト cDNA ライブラリーを用いることもできる。cDNA ライブラリーからこの発明の cDNA をクローン化するには、この発明の cDNA の任意の部分の塩基配列に基づいてオリゴヌクレオチドを合成し、これをプローブとして用いて、公知の方法によりコロニーあるいはプラークハイブリダイゼーションによるスクリーニングを行えばよい。また、目的とする cDNA 断片の両末端にハイブリダイズするオリゴヌクレオチドを合成し、これをプライマーとして用いて、ヒト細胞から単離した mRNA から RT-PCR 法により、この発明の cDNA を調製することもできる。

10

なお、一般にヒト遺伝子は個体差による多型が頻繁に認められる。従って配列番号 1 または 3 において、1 または複数個のヌクレオチドの付加、欠失および／または他のヌクレオチドによる置換がなされている cDNA もこの発明の cDNA に含まれる。同様に、これらの塩基の変更によって生じる 1 または複数個のアミノ酸の付加、欠失および／または他のアミノ酸による置換がなされている SCN1A ; 3A も、配列番号 2 または 4 のアミノ酸配列を有する SCN1A または SCN3A の活性を有する限り、この発明に含まれる。

15

この発明の cDNA には、配列番号 1 または 3 の塩基配列のいかなる部分配列を含む DNA 断片 (10bp 以上) も含まれる。また、センス鎖およびアンチセンス鎖からなる DNA 断片も含まれる。これらの DNA 断片は遺伝子診断用のプローブ等として用いることができる。

20

この発明の抗体は、SCN1A または SCN3A それ自体、またはその部分ペプチドを抗原として、公知の方法によりポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体として得ることができる。

25

次に実施例として、この発明の SCN1A および SCN3A の取得経緯およびその特性

等についての検討結果を示す。

実施例

5

(1) ヒト剖検脳 mRNA の精製

非神経疾患患者剖検脳片 2 g を 20 mL の TRIzol 試薬 (Gibco-BRL 社製) と共にホモジェナイザーにて完全に破碎し、30℃、5 分間インキュベートした。次に、4 mL のクロロフォルムを加え、攪拌した後、30℃、3 分間インキュベートした。
10 12,000 g、15 分間遠心し、水層を分取し、エタノール沈殿により total RNA を抽出した。ダイナビーズ mRNA 精製キット (DYNAL 社製) を用いて total RNA よりポリ A⁺RNA (mRNA) 分画を精製した。

(2) RT-PCR

15 スーパークリプト II 逆転写酵素 (Gibco-BRL 社製) により、(1)で精製した mRNA を鋳型として、ランダムプライマーを用いて 1 本鎖 DNA を合成した。この 1 本鎖 DNA を鋳型とし、図 1 に示したように既知のナトリウムチャンネル α サブユニット (ヒト : H およびラット : R) 間において相同性が高く、配列のよく保存されている部分を基に設計したオリゴヌクレオチドをプライマーとするネステッド PCR により、
20 既知のナトリウムチャンネル α サブユニットを含むナトリウムチャンネルの部分配列を得た。そのうちの一つ 1615bp のクローンはラットでクローニングされている SCN1A と対応する部分の相同性が塩基配列 90%、アミノ酸配列で 90%と非常に高いことから、このクローンがヒト SCN1A cDNA の部分配列であることが確認された。
また、1593bp のクローンはラットでクローニングされている SCN3A と対応する部
25 分の相同性が塩基配列 89%、アミノ酸配列で 97%と非常に高いことから、このクローンがヒト SCN3A cDNA の部分配列であることが確認された。

(3) RACE

上記(2)で得たヒト SCN1A cDNA および SCN3A cDNA の部分配列の塩基配列を基にプライマーを合成し、Marathon-ready cDNA (Clontech 社製) を鋳型として 5'-RACE および 3'-RACE を行い、5'側および 3'側の cDNA を得た。また、5'側の末端
5 部分はラットの 5'側の末端 cDNA 配列をもとに設計したプライマーを用いて PCR 法により得た。得られた各 cDNA 断片の関係は図 2 および図 3 に示したとおりである。

(4) サブクロニング

RT-PCR および RACE によって得た SCN1A および SCN3A のそれぞれの cDNA 断片をプラスミドベクター pBleuscript IISK(+) にサブクロニングした。
10

(5) シークエンシング

上記(4)のプラスミドを増殖精製し、ダイターミネーターおよびダイプライマー法によりシークエンシング反応を行い、反応産物を蛍光シークエンサー 377A (Perkin
15 Elmer/ABI) にて解析した。

(6) 結果と考察

SCN1A の cDNA は、配列番号 1 に示したとおり、全長 8131bp で、5997bp の ORF を有し、1999 アミノ酸残基のタンパク質をコードしている。この SCN1A には、
20 ナトリウムチャンネル α サブユニットに共通する 4 カ所の膜貫通ドメインが同定される。

表 1 には、既知のナトリウムチャンネル α サブユニット遺伝子 cDNA との相同性を示した。ラットの相同遺伝子との相同性は 97%であった。また、既知の α サブユニットのうちでは、ヒト SCN2A、ラット Scn2a、Scn3a との間に比較的高い相同性
25 が認められた。

また、詳細な発現部位を調べるため、ヒトの中枢神経系組織から抽出した mRNA

を鋳型として RT-PCR を行った結果、SCN1A は大脳白質を除いた脳の全領域、脊髄および後根神経節において強い発現を示した（図 4）。

表 1

| 相同性 (%) | ヒト | | | | | | | ラット | | |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|------|-------|-------|
| | SCN2A | SCN4A | SCN5A | SCN6A | SCN8A | SCN89A | SCN10A | Scn1 | Scn2a | Scn3a |
| SCN1A | 89 | 68 | 61 | 50 | 80 | 75 | 56 | 97 | 87 | 83 |

SCN3A の cDNA は、配列番号 3 に示したとおり、全長 9123bp で、6000bp の ORF を有し、2000 アミノ酸残基のタンパク質をコードしている。この SCN3A には、ナトリウムチャンネル α サブユニットに共通する 4 カ所の膜貫通ドメインが同定される。

表 2 には、既知のナトリウムチャンネル α サブユニット遺伝子 cDNA との相同性を示した。ラットの相同遺伝子との相同性は 97% であった。また、既知の α サブユニットのうちでは、ヒト SCN2A、ラット Scn1a、Scn2a との間に比較的高い相同性が認められた。

また、詳細な発現部位を調べるため、ヒトの中枢神経系組織から抽出した mRNA を鋳型として RT-PCR を行った結果、SCN3A は大脳白質を除いた脳の全領域および脊髄において強い発現が認められ、また後根神経節でも発現が認められた（図 5）。

表 2

| 相同性 (%) | ヒト | | | | | | | ラット | | |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|------|-------|-------|
| | SCN2A | SCN4A | SCN5A | SCN6A | SCN8A | SCN89A | SCN10A | Scn1 | Scn2a | Scn3a |
| SCN3A | 81 | 70 | 62 | 50 | 76 | 75 | 57 | 84 | 86 | 97 |

産業上の利用可能性

以上詳しく説明したとおり、この出願によって、ヒトのナトリウムチャンネル α サブユニット SCN1A および SCN3A、ならびにこれらをコードする cDNA が提供さ
5 れる。これらの発明は、興奮性細胞の関与する生理メカニズムの解明、各種のヒト疾患の原因の特定、および新たな治療薬剤の開発に大きく貢献する。

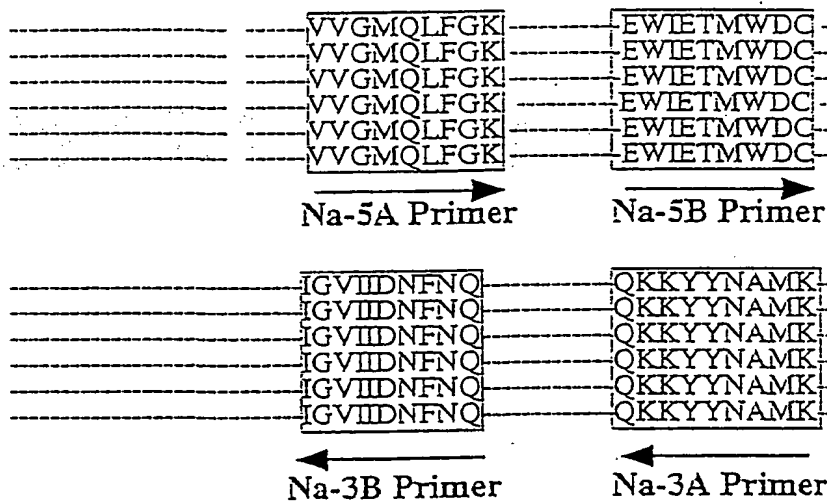
請求の範囲

1. 配列番号 2 のアミノ酸配列を有するナトリウムチャンネル SCN1A。
- 5 2. 配列番号 4 のアミノ酸配列を有するナトリウムチャンネル SCN3A。
3. 請求項 1 のナトリウムチャンネル SCN1A をコードし、ヒト染色体 2 番長腕 (2q24) に存在するヒト遺伝子。
- 10 4. 請求項 2 のナトリウムチャンネル SCN3A をコードし、ヒト染色体 2 番長腕 (2q24-31) に存在するヒト遺伝子。
5. 請求項 3 のヒト遺伝子の cDNA であって、配列番号 1 の塩基配列を有する cDNA。
- 15 6. 請求項 4 のヒト遺伝子の cDNA であって、配列番号 3 の塩基配列を有する cDNA。
7. 請求項 1 のナトリウムチャンネル SCN1A に対する抗体。
8. 請求項 2 のナトリウムチャンネル SCN3A に対する抗体。

1/4

1

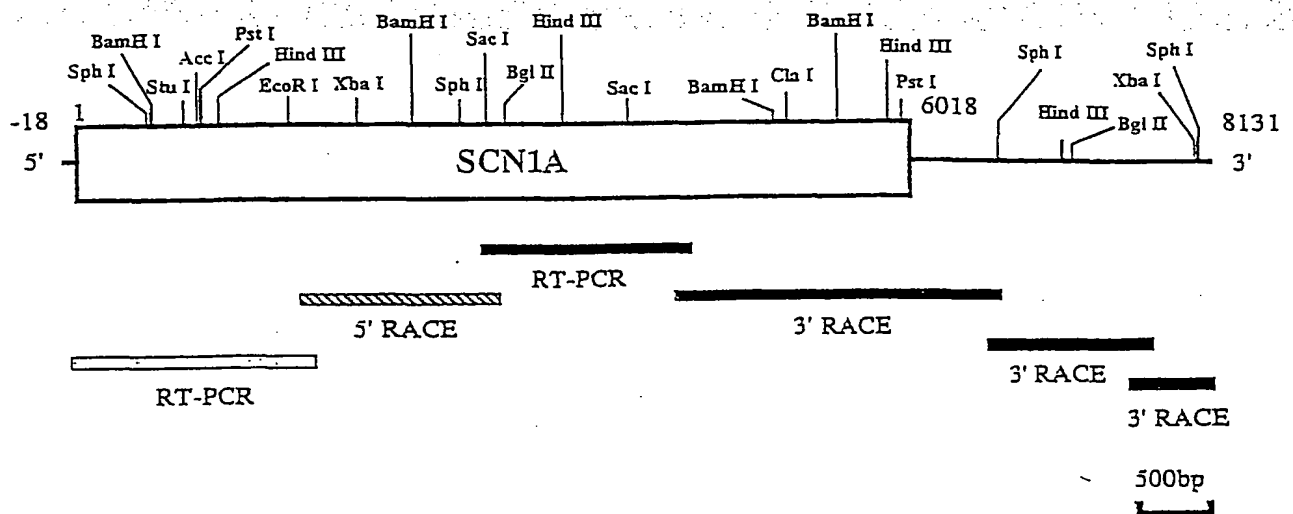
- (1) H-SCN2A: 1:MAQSVLVPPGPDSFRFFTRE
(2) H-SCN4A: 1:MARRPSLCTLARLGPECLRP
(3) H-SCN5A: 1:MANFLLPRGTSSFRFFTRE
(4) H-SCN9A: 1:MAMLPPPGPOSFVHFTKQ
(5) R-Scn1a : 1:MEQTVLVPPGPDSFNFFTRE
(6) R-Sc3a : 1:MAQALLVPPGPESFRLETRE



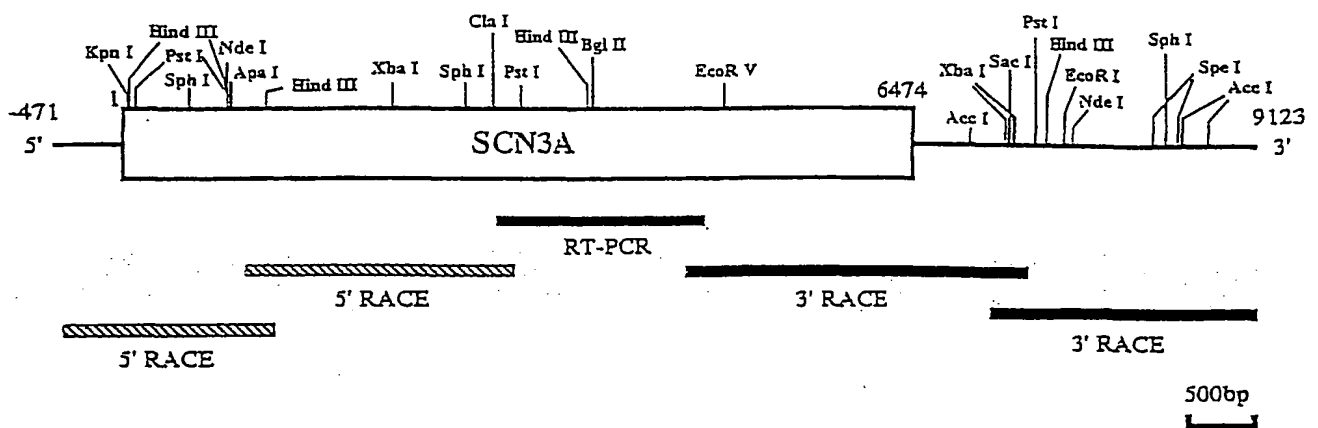
KEDKGKDIREKK -2005
AWPPAPPPGQTVRPGVKESLV -1836
YSHSEDLADFPSPDRDRESTV -2016
EKDKGKDSKESKK -1977
EKAKGK -2009
KEIKGKEVRENQK -1951

2/4

2

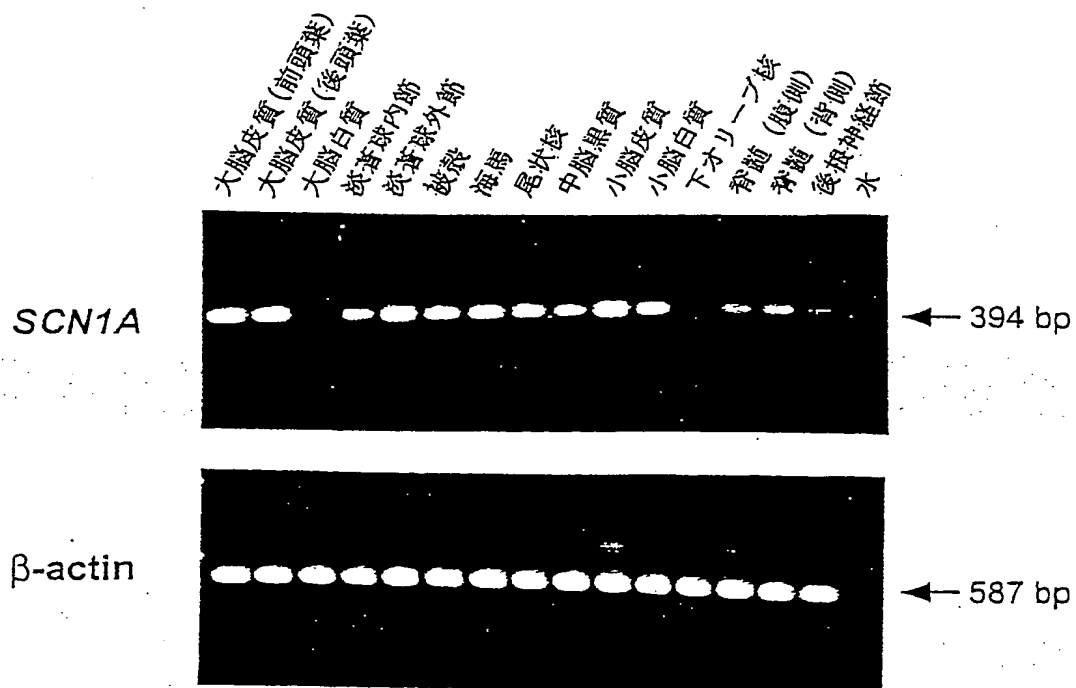


3



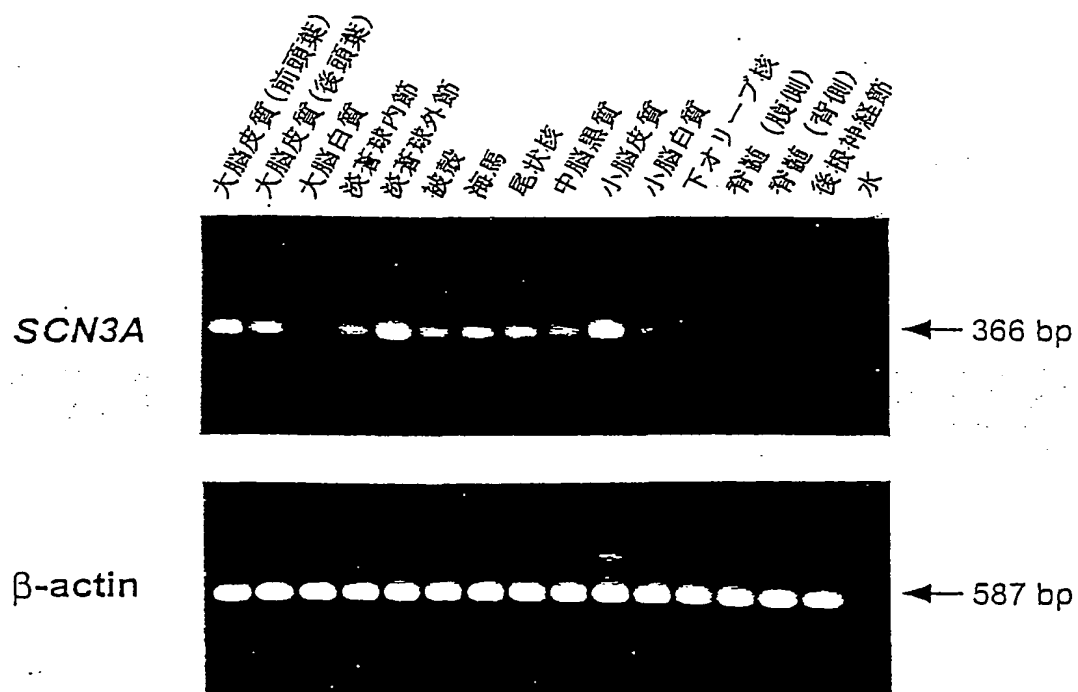
3/4

図 4



4/4

図 5



SEQUENCE LISTING

<110> Japan Science and Technology Corporation

<120> Sodium Channel SCN1A and SCN3A

<130> 01-F-026PCT

<150> JP2000-177540

<151> 2000-06-13

<150> JP2000-177544

<151> 2000-06-13

<160> 4

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 8131

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (19).. (6018)

<400> 1

aatgtgcagg atgacaag atg gag caa aca gtg ctt gta cca cca gga cct 51

Met Glu Gln Thr Val Leu Val Pro Pro Gly Pro

1

5

10

gac agc ttc aac ttc ttc acc aga gaa tct ctt gcg gct att gaa aga 99

Asp Ser Phe Asn Phe Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Arg

15

20

25

cgc att gca gaa gaa aag gca aag aat ccc aaa cca gac aaa aaa gat 147

Arg Ile Ala Glu Glu Lys Ala Lys Asn Pro Lys Pro Asp Lys Lys Asp

30

35

40

gac gac gaa aat ggc cca aag cca aat agt gac ttg gaa gct gga aag 195

Asp Asp Glu Asn Gly Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys

45

50

55

aac ctt cca ttt att tat gga gac att cct cca gag atg gtg tca gag 243

Asn Leu Pro Phe Ile Tyr Gly Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu

60

65

70

75

ccc ctg gag gac ctg gac ccc tac tat atc aat aag aaa act ttt ata 291

Pro Leu Glu Asp Leu Asp Pro Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile

80

85

90

gta ttg aat aaa ggg aag gcc atc ttc cgg ttc agt gcc acc tct gcc 339

Val Leu Asn Lys Gly Lys Ala Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Ser Ala

95

100

105

ctg tac att tta act ccc ttc aat cct ctt agg aaa ata gct att aag 387

Leu Tyr Ile Leu Thr Pro Phe Asn Pro Leu Arg Lys Ile Ala Ile Lys

110

115

120

att ttg gta cat tca tta ttc agc atg cta att atg tgc act att ttg 435

Ile Leu Val His Ser Leu Phe Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu

125

130

135

aca aac tgt gtg ttt atg aca atg agt aac cct cct gat tgg aca aag 483

Thr Asn Cys Val Phe Met Thr Met Ser Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys

140

145

150

155

aat gta gaa tac acc ttc aca gga ata tat act ttt gaa tca ctt ata 531

Asn Val Glu Tyr Thr Phe Thr Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Ile

160

165

170

aaa att att gca agg gga ttc tgt tta gaa gat ttt act ttc ctt cgg 579

Lys Ile Ile Ala Arg Gly Phe Cys Leu Glu Asp Phe Thr Phe Leu Arg

175

180

185

gat cca tgg aac tgg ctc gat ttc act gtc att aca ttt gcg tac gtc 627

Asp Pro Trp Asn Trp Leu Asp Phe Thr Val Ile Thr Phe Ala Tyr Val

190

195

200

aca gag ttt gtg gac ctg ggc aat gtc tcg gca ttg aga aca ttc aga 675

Thr Glu Phe Val Asp Leu Gly Asn Val Ser Ala Leu Arg Thr Phe Arg

205

210

215

gtt ctc cga gca ttg aag acg att tca gtc att cca ggc ctg aaa acc 723

Val Leu Arg Ala Leu Lys Thr Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr

220

225

230

235

att gtg gga gcc ctg atc cag tct gtg aag aag ctc tca gat gta atg 771

Ile Val Gly Ala Leu Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met

240

245

250

atc ctg act gtg ttc tgt ctg agc gta ttt gct cta att ggg ctg cag 819

Ile Leu Thr Val Phe Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln

255

260

265

ctg ttc atg ggc aac ctg agg aat aaa tgt ata caa tgg cct ccc acc 867

Leu Phe Met Gly Asn Leu Arg Asn Lys Cys Ile Gln Trp Pro Pro Thr

270

275

280

aat gct tcc ttg gag gaa cat agt ata gaa aag aat ata act gtg aat 915

Asn Ala Ser Leu Glu Glu His Ser Ile Glu Lys Asn Ile Thr Val Asn

285

290

295

tat aat ggt aca ctt ata aat gaa act gtc ttt gag ttt gac tgg aag 963

Tyr Asn Gly Thr Leu Ile Asn Glu Thr Val Phe Glu Phe Asp Trp Lys

300

305

310

315

tca tat att caa gat tca aga tat cat tat ttc ctg gag ggt ttt tta 1011

Ser Tyr Ile Gln Asp Ser Arg Tyr His Tyr Phe Leu Glu Gly Phe Leu

320

325

330

gat gca cta cta tgt gga aat agc tct gat gca ggc caa tgt cca gag 1059

Asp Ala Leu Leu Cys Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu

335

340

345

gga tat atg tgt gtg aaa gct ggt aga aat ccc aat tat ggc tac aca 1107

Gly Tyr Met Cys Val Lys Ala Gly Arg Asn Pro Asn Tyr Gly Tyr Thr

350

355

360

agc ttt gat acc ttc agt tgg gct ttt ctg tcc ttg ttt cga cta atg 1155

Ser Phe Asp Thr Phe Ser Trp Ala Phe Leu Ser Leu Phe Arg Leu Met

365

370

375

act cag gac ttc tgg gaa aat ctt tat caa ctg aca tta cgt gct gct 1203

Thr Gln Asp Phe Trp Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala

380

385

390

395

ggg aaa acg tac atg ata ttt ttt gtg ttg gtc att ttc ttg ggc tca 1251

Gly Lys Thr Tyr Met Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly Ser

400

405

410

ttc tac cta ata aat ttg atc ctg gct gtg gtg gcc atg gcc tac gag 1299

Phe Tyr Leu Ile Asn Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu

415

420

425

gaa cag aat cag gcc acc ttg gaa gaa gca gaa cag aaa gag gcc gaa 1347

Glu Gln Asn Gln Ala Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu

430

435

440

ttt cag cag atg att gaa cag ctt aaa aag caa cag gag gca gct cag 1395
Phe Gln Gln Met Ile Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Ala Ala Gln
445 450 455

cag gca gca acg gca act gcc tca gaa cat tcc aga gag ccc agt gca 1443
Gln Ala Ala Thr Ala Thr Ala Ser Glu His Ser Arg Glu Pro Ser Ala
460 465 470 475

gca ggc agg ctc tca gac agc tca tct gaa gcc tct aag ttg agt tcc 1491
Ala Gly Arg Leu Ser Asp Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser
480 485 490

aag agt gct aag gaa aga aga aat cgg agg aag aaa aga aaa cag aaa 1539
Lys Ser Ala Lys Glu Arg Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Lys Gln Lys
495 500 505

gag cag tct ggt ggg gaa gag aaa gat gag gat gaa ttc caa aaa tct 1587
Glu Gln Ser Gly Gly Glu Glu Lys Asp Glu Asp Glu Phe Gln Lys Ser
510 515 520

gaa tct gag gac agc atc agg agg aaa ggt ttt cgc ttc tcc att gaa 1635
Glu Ser Glu Asp Ser Ile Arg Arg Lys Gly Phe Arg Phe Ser Ile Glu
525 530 535

ggg aac cga ttg aca tat gaa aag agg tac tcc tcc cca cac cag tct 1683
Gly Asn Arg Leu Thr Tyr Glu Lys Arg Tyr Ser Ser Pro His Gln Ser
540 545 550 555

ttg ttg agc atc cgt ggc tcc cta ttt tca cca agg cga aat agc aga 1731
Leu Leu Ser Ile Arg Gly Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Arg
560 565 570

aca agc ctt ttc agc ttt aga ggg cgt gca aag gat gtg gga tct gag 1779
Thr Ser Leu Phe Ser Phe Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu
575 580 585

aac gac ttc gca gat gat gag cac agc acc ttt gag gat aac gag agc 1827
Asn Asp Phe Ala Asp Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Asn Glu Ser
590 595 600

cgt aga gat tcc ttg ttt gtg ccc cga cga cac gga gag aga cgc aac 1875
Arg Arg Asp Ser Leu Phe Val Pro Arg Arg His Gly Glu Arg Arg Asn
605 610 615

agc aac ctg agt cag acc agt agg tca tcc cgg atg ctg gca gtg ttt 1923
Ser Asn Leu Ser Gln Thr Ser Arg Ser Ser Arg Met Leu Ala Val Phe
620 625 630 635

cca gcg aat ggg aag atg cac agc act gtg gat tgc aat ggt gtg gtt 1971
Pro Ala Asn Gly Lys Met His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val
640 645 650

tcc ttg gtt ggt gga cct tca gtt cct aca tcg cct gtt gga cag ctt 2019
Ser Leu Val Gly Gly Pro Ser Val Pro Thr Ser Pro Val Gly Gln Leu
655 660 665

ctg cca ggg gga aca acc act gaa act gaa atg aga aag aga agg tca 2067
Leu Pro Gly Gly Thr Thr Thr Glu Thr Glu Met Arg Lys Arg Arg Ser
670 675 680

agt tct ttc cac gtt tcc atg gac ttt cta gaa gat cct tcc caa agg 2115
Ser Ser Phe His Val Ser Met Asp Phe Leu Glu Asp Pro Ser Gln Arg
685 690 695

caa cga gca atg agt ata gcc agc att cta aca aat aca gta gaa gaa 2163
Gln Arg Ala Met Ser Ile Ala Ser Ile Leu Thr Asn Thr Val Glu Glu
700 705 710 715

ctt gaa gaa tcc agg cag aaa tgc cca ccc tgt tgg tat aaa ttt tcc 2211
Leu Glu Glu Ser Arg Gln Lys Cys Pro Pro Cys Trp Tyr Lys Phe Ser
720 725 730

aac ata ttc tca atc tgg gac tgt tct cca tat tgg tta aaa gtg aaa 2259
Asn Ile Phe Ser Ile Trp Asp Cys Ser Pro Tyr Trp Leu Lys Val Lys
735 740 745

cat gtt gtc aac ctg gtc gtg atg gac cca ttt gtt gac ctg gcc atc 2307
His Val Val Asn Leu Val Val Met Asp Pro Phe Val Asp Leu Ala Ile
750 755 760

acc atc tgt att gtc tta aat act ctt ttc atg gcc atg gag cac tat 2355
Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe Met Ala Met Glu His Tyr
765 770 775

cca atg acg gac cat ttc aat aat gtg ctt aca gta gga aac ttg gtt 2403
Pro Met Thr Asp His Phe Asn Asn Val Leu Thr Val Gly Asn Leu Val
780 785 790 795

ttc act ggg atc ttt aca gca gaa atg ttt ctg aaa att att gcc atg 2451
Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met Phe Leu Lys Ile Ile Ala Met
800 805 810

gat cct tac tat tat ttc caa gaa ggc tgg aat atc ttt gac ggt ttt 2499
Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly Trp Asn Ile Phe Asp Gly Phe
815 820 825

att gtg acg ctt agc ctg gta gaa ctt gga ctc gcc aat gtg gaa gga 2547
Ile Val Thr Leu Ser Leu Val Glu Leu Gly Leu Ala Asn Val Glu Gly
830 835 840

tta tct gtt ctc cgt tca ttt cga ttg ctg cga gtt ttc aag ttg gca 2595
Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala
845 850 855

aaa tct tgg cca acg tta aat atg cta ata aag atc atc ggc aat tcc 2643
Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser
860 865 870 875

gtg ggg gct ctg gga aat tta acc ctc gtc ttg gcc atc atc gtc ttc 2691
Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe
880 885 890

att ttt gcc gtg gtc ggc atg cag ctc ttt ggt aaa agc tac aaa gat 2739

Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Asp

895

900

905

tgt gtc tgc aag atc gcc agt gat tgt caa ctc cca caa cgc tgg cac 2787

Cys Val Cys Lys Ile Ala Ser Asp Cys Gln Leu Pro Gln Arg Trp His

910

915

920

atg aat gac ttc ttc cac tcc ttc ctg att gtg ttc cgc gtg ctg tgt 2835

Met Asn Asp Phe Phe His Ser Phe Leu Ile Val Phe Arg Val Leu Cys

925

930

935

ggg gag tgg ata gag acc atg tgg gac tgt atg gag gtt gct ggt caa 2883

Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys Met Glu Val Ala Gly Gln

940

945

950

955

gcc atg tgc ctt act gtc ttc atg atg gtc atg gtg att gga aac cta 2931

Ala Met Cys Leu Thr Val Phe Met Met Val Met Val Ile Gly Asn Leu

960

965

970

gtg gtc ctg aat ctc ttt ctg gcc ttg ctt ctg agc tca ttt agt gca 2979

Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ala

975

980

985

gac aac ctt gca gcc act gat gat gat aat gaa atg aat aat ctc caa 3027

Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp Asp Asp Asn Glu Met Asn Asn Leu Gln

990

995

1000

att gct gtg gat agg atg cac aaa gga gta gct tat gtg aaa aga aaa 3075
Ile Ala Val Asp Arg Met His Lys Gly Val Ala Tyr Val Lys Arg Lys
1005 1010 1015

ata tat gaa ttt att caa cag tcc ttc att agg aaa caa aag att tta 3123
Ile Tyr Glu Phe Ile Gln Gln Ser Phe Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu
1020 1025 1030 1035

gat gaa att aaa cca ctt gat gat cta aac aac aag aaa gac agt tgt 3171
Asp Glu Ile Lys Pro Leu Asp Asp Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys
1040 1045 1050

atg tcc aat cat aca aca gaa att ggg aaa gat ctt gac tat ctt aaa 3219
Met Ser Asn His Thr Thr Glu Ile Gly Lys Asp Leu Asp Tyr Leu Lys
1055 1060 1065

gat gta aat gga act aca agt ggt ata gga act ggc agc agt gtt gaa 3267
Asp Val Asn Gly Thr Thr Ser Gly Ile Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu
1070 1075 1080

aaa tac att att gat gaa agt gat tac atg tca ttc ata aac aac ccc 3315
Lys Tyr Ile Ile Asp Glu Ser Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro
1085 1090 1095

agt ctt act gtg act gta cca att gct gta gga gaa tct gac ttt gaa 3363
Ser Leu Thr Val Thr Val Pro Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu
1100 1105 1110 1115

aat tta aac acg gaa gac ttt agt agt gaa tcg gat ctg gaa gaa agc 3411
Asn Leu Asn Thr Glu Asp Phe Ser Ser Glu Ser Asp Leu Glu Glu Ser

1120

1125

1130

aaa gag aaa ctg aat gaa agc agt agc tca tca gaa ggt agc act gtg 3459
Lys Glu Lys Leu Asn Glu Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gly Ser Thr Val

1135

1140

1145

gga cat cgg cgc cct gta gaa gaa cag ccc gta gtg gaa cct gaa gaa 3507
Gly His Arg Arg Pro Val Glu Glu Gln Pro Val Val Glu Pro Glu Glu

1150

1155

1160

act ctt gaa cca gaa gct tgt ttc act gaa ggc tgt gta caa aga ttc 3555
Thr Leu Glu Pro Glu Ala Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val Gln Arg Phe

1165

1170

1175

aag tgt tgt caa atc aat gtg gaa gaa ggc aga gga aaa caa tgg tgg 3603
Lys Cys Cys Gln Ile Asn Val Glu Glu Gly Arg Gly Lys Gln Trp Trp

1180

1185

1190

1195

aac ctg aga agg acg tgt ttc cga ata gtt gaa cat aac tgg ttt gag 3651
Asn Leu Arg Arg Thr Cys Phe Arg Ile Val Glu His Asn Trp Phe Glu

1200

1205

1210

acc ttc att gtt ttc atg att ctc ctt agt agt ggt gct ctg gca ttt 3699
Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe

1215

1220

1225

gaa gat ata tat att gat cag cga aag acg att aag acg atg ttg gaa 3747

Glu Asp Ile Tyr Ile Asp Gln Arg Lys Thr Ile Lys Thr Met Leu Glu

1230

1235

1240

tat gct gac aag gtt ttc act tac att ttc att ctg gaa atg ctt cta 3795

Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr Tyr Ile Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu

1245

1250

1255

aaa tgg gtg gca tat ggc tat caa aca tat ttc acc aat gcc tgg tgt 3843

Lys Trp Val Ala Tyr Gly Tyr Gln Thr Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys

1260

1265

1270

1275

tgg ctg gac ttc tta att gtt gat gtt tca ttg gtc agt tta aca gca 3891

Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asp Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala

1280

1285

1290

aat gcc ttg ggt tac tca gaa ctt gga gcc atc aaa tct ctc agg aca 3939

Asn Ala Leu Gly Tyr Ser Glu Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr

1295

1300

1305

cta aga gct ctg aga cct cta aga gcc tta tct cga ttt gaa ggg atg 3987

Leu Arg Ala Leu Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met

1310

1315

1320

agg gtg gtt gtg aat gcc ctt tta gga gca att cca tcc atc atg aat 4035

Arg Val Val Val Asn Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn

1325

1330

1335

gtg ctt ctg gtt tgt ctt ata ttc tgg cta att ttc agc atc atg ggc 4083
Val Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly
1340 1345 1350 1355

gta aat ttg ttt gct ggc aaa ttc tac cac tgt att aac acc aca act 4131
Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Tyr His Cys Ile Asn Thr Thr Thr
1360 1365 1370

ggc gac agg ttt gac atc gaa gac gtg aat aat cat act gat tgc cta 4179
Gly Asp Arg Phe Asp Ile Glu Asp Val Asn Asn His Thr Asp Cys Leu
1375 1380 1385

aaa cta ata gaa aga aat gag act gct cga tgg aaa aat gtg aaa gta 4227
Lys Leu Ile Glu Arg Asn Glu Thr Ala Arg Trp Lys Asn Val Lys Val
1390 1395 1400

aac ttt gat aat gta gga ttt ggg tat ctc tct ttg ctt caa gtt gcc 4275
Asn Phe Asp Asn Val Gly Phe Gly Tyr Leu Ser Leu Leu Gln Val Ala
1405 1410 1415

aca ttc aaa gga tgg atg gat ata atg tat gca gca gtt gat tcc aga 4323
Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp Ser Arg
1420 1425 1430 1435

aat gtg gaa ctc cag cct aag tat gaa gaa agt ctg tac atg tat ctt 4371
Asn Val Glu Leu Gln Pro Lys Tyr Glu Glu Ser Leu Tyr Met Tyr Leu
1440 1445 1450

tac ttt gtt att ttc atc atc ttt ggg tcc ttc ttc acc ttg aac ctg 4419
Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu
1455 1460 1465

ttt att ggt gtc atc ata gat aat ttc aac cag cag aaa aag aag ttt 4467
Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln Gln Lys Lys Lys Phe
1470 1475 1480

gga ggt caa gac atc ttt atg aca gaa gaa cag aag aaa tac tat aat 4515
Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn
1485 1490 1495

gca atg aaa aaa tta gga tgc aaa aaa ccg caa aag cct ata cct cga 4563
Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg
1500 1505 1510 1515

cca gga aac aaa ttt caa gga atg gtc ttt gac ttc gta acc aga caa 4611
Pro Gly Asn Lys Phe Gln Gly Met Val Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln
1520 1525 1530

gtt ttt gac ata agc atc atg att ctc atc tgt ctt aac atg gtc aca 4659
Val Phe Asp Ile Ser Ile Met Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr
1535 1540 1545

atg atg gtg gaa aca gat gac cag agt gaa tat gtg act acc att ttg 4707
Met Met Val Glu Thr Asp Asp Gln Ser Glu Tyr Val Thr Thr Ile Leu
1550 1555 1560

tca cgc atc aat ctg gtg ttc att gtg cta ttt act gga gag tgt gta 4755
Ser Arg Ile Asn Leu Val Phe Ile Val Leu Phe Thr Gly Glu Cys Val
1565 1570 1575

ctg aaa ctc atc tct cta cgc cat tat tat ttt acc att gga tgg aat 4803
Leu Lys Leu Ile Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp Asn
1580 1585 1590 1595

att ttt gat ttt gtg gtt gtc att ctc tcc att gta ggt atg ttt ctt 4851
Ile Phe Asp Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Met Phe Leu
1600 1605 1610

gcc gag ctg ata gaa aag tat ttc gtg tcc cct acc ctg ttc cga gtg 4899
Ala Glu Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val
1615 1620 1625

atc cgt ctt gct agg att ggc cga atc cta cgt ctg atc aaa gga gca 4947
Ile Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile Lys Gly Ala
1630 1635 1640

aag ggg atc cgc acg ctg ctc ttt gct ttg atg atg tcc ctt cct gcg 4995
Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe Ala Leu Met Met Ser Leu Pro Ala
1645 1650 1655

ttg ttt aac atc ggc ctc cta ctc ttc cta gtc atg ttc atc tac gcc 5043
Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu Val Met Phe Ile Tyr Ala
1660 1665 1670 1675

atc ttt ggg atg tcc aac ttt gcc tat gtt aag agg gaa gtt ggg atc 5091
Ile Phe Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr Val Lys Arg Glu Val Gly Ile

1680

1685

1690

gat gac atg ttc aac ttt gag acc ttt ggc aac agc atg atc tgc cta 5139
Asp Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser Met Ile Cys Leu

1695

1700

1705

ttc caa att aca acc tct gct ggc tgg gat gga ttg cta gca ccc att 5187
Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly Leu Leu Ala Pro Ile

1710

1715

1720

ctc aac agt aag cca ccc gac tgt gac cct aat aaa gtt aac cct gga 5235
Leu Asn Ser Lys Pro Pro Asp Cys Asp Pro Asn Lys Val Asn Pro Gly

1725

1730

1735

agc tca gtt aag gga gac tgt ggg aac cca tct gtt gga att ttc ttt 5283
Ser Ser Val Lys Gly Asp Cys Gly Asn Pro Ser Val Gly Ile Phe Phe

1740

1745

1750

1755

ttt gtc agt tac atc atc ata tcc ttc ctg gtt gtg gtg aac atg tac 5331
Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser Phe Leu Val Val Val Asn Met Tyr

1760

1765

1770

atc gcg gtc atc ctg gag aac ttc agt gtt gct act gaa gaa agt gca 5379
Ile Ala Val Ile Leu Glu Asn Phe Ser Val Ala Thr Glu Glu Ser Ala

1775

1780

1785

gag cct ctg agt gag gat gac ttt gag atg ttc tat gag gtt tgg gag 5427
Glu Pro Leu Ser Glu Asp Asp Phe Glu Met Phe Tyr Glu Val Trp Glu
1790 1795 1800

aag ttt gat ccc gat gca act cag ttc atg gaa ttt gaa aaa tta tct 5475
Lys Phe Asp Pro Asp Ala Thr Gln Phe Met Glu Phe Glu Lys Leu Ser
1805 1810 1815

cag ttt gca gct gcg ctt gaa ccg cct ctc aat ctg cca caa cca aac 5523
Gln Phe Ala Ala Ala Leu Glu Pro Pro Leu Asn Leu Pro Gln Pro Asn
1820 1825 1830 1835

aaa ctc cag ctc att gcc atg gat ttg ccc atg gtg agt ggt gac cgg 5571
Lys Leu Gln Leu Ile Ala Met Asp Leu Pro Met Val Ser Gly Asp Arg
1840 1845 1850

atc cac tgt ctt gat atc tta ttt gct ttt aca aag cgg gtt cta gga 5619
Ile His Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala Phe Thr Lys Arg Val Leu Gly
1855 1860 1865

gag agt gga gag atg gat gct cta cga ata cag atg gaa gag cga ttc 5667
Glu Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu Arg Ile Gln Met Glu Glu Arg Phe
1870 1875 1880

atg gct tcc aat cct tcc aag gtc tcc tat cag cca atc act act act 5715
Met Ala Ser Asn Pro Ser Lys Val Ser Tyr Gln Pro Ile Thr Thr Thr
1885 1890 1895

tta aaa cga aaa caa gag gaa gta tct gct gtc att att cag cgt gct 5763
Leu Lys Arg Lys Gln Glu Glu Val Ser Ala Val Ile Ile Gln Arg Ala
1900 1905 1910 1915

tac aga cgc cac ctt tta aag cga act gta aaa caa gct tcc ttt acg 5811
Tyr Arg Arg His Leu Leu Lys Arg Thr Val Lys Gln Ala Ser Phe Thr
1920 1925 1930

tac aat aaa aac aaa atc aaa ggt ggg gct aat ctt ctt ata aaa gaa 5859
Tyr Asn Lys Asn Lys Ile Lys Gly Gly Ala Asn Leu Leu Ile Lys Glu
1935 1940 1945

gac atg ata att gac aga ata aat gaa aac tct att aca gaa aaa act 5907
Asp Met Ile Ile Asp Arg Ile Asn Glu Asn Ser Ile Thr Glu Lys Thr
1950 1955 1960

gat ctg acc atg tcc act gca gct tgt cca cct tcc tat gac cgg gtg 5955
Asp Leu Thr Met Ser Thr Ala Ala Cys Pro Pro Ser Tyr Asp Arg Val
1965 1970 1975

aca aag cca att gtg gaa aaa cat gag caa gaa ggc aaa gat gaa aaa 6003
Thr Lys Pro Ile Val Glu Lys His Glu Gln Glu Gly Lys Asp Glu Lys
1980 1985 1990 1995

gcc aaa ggg aaa taa atgaaaataa ataaaaataa ttgggtgaca aattgtttac 6058
Ala Lys Gly Lys
2000

agcctgtgaa ggtgatgtat ttttatcaac aggactcctt taggagggtca atgccaaact 6118

gactgttttt acacaaatct ccttaagggtc agtgcctaca ataagacagt gaccccttgt 6178

cagcaaactg tgactctgtg taaaggggag atgacctga caggagatta ctgttctcac 6238

taccagctga cactgctgaa gataagatgc acaatggcta gtcagactgt agggaccagt 6298

ttcaaggggt gcaaacctgt gatcttgggg ttgtttaaca tgaaacactt tagttagta 6358

attgtatcca ctgtttgcat ttcaactgcc acatttgtca catttttatg gaatctgtta 6418

gtggattcat ctttttgta atccatgtgt ttattatatg tgactatttt tgtaaacgaa 6478

gtttctgttg agaaataggc naaggacctc tataacangt atgccacctg gggggtangg 6538

caaccacatg gcncctccag ctacacaaag tcgttggttg catgaggga tgctgcactt 6598

agagatcatg catgagaaaa agtcacaaga aaaacaaatt cttaaatttc accatatttc 6658

tgggaggggt aattgggnga taagtggagg tgctttgttg atcttgtttt gcgaaatcca 6718

gcccctanac caagtagatt gtttgtgggt aggnacagtaa atcttagcag gtgcaaactt 6778

cattcaaag tttggagtca taaatgttat gtttcttttt gttgtattaa aaaaaaacct 6838

gaatagttaa tattgcccct caccctccac cgccagaaga ctgaattgac caaaattact 6898

ctttataaat ttctgctttt tctgcactt tgtttagcca tcttcggctc tcagcaaggt 6958

tgacactgta tatgttaatg aaatgctatt tattatgtaa atagtcatit taccctgtgg 7018

tgcacgtttg agcaaacaaa taacgaccta agcacagtat ttattgcatc aaatatgtac 7078

cacaagaaat gtagagtgca agctttacac aggtaataaa atgtattctg taccatttat 7138

agatagtting gatgctatca atgcatgttt atattaccat gctgctgtat ctggtttctc 7198

tcactgctca gaatctcatt tatgagaaac catatgtcag tggtaaagtc aaggaaattg 7258

ttcaacagat ctcatittatt taagtcatta agcaatagtt tgcagcactt taacagcttt 7318

ttggttattt ttacatttta agtggataac ataggtatat agccagactg tacagacatg 7378

tttaaaaaaa cacactgctt aacctattaa atatgtgttt agaattttat aagcaaatat 7438

aaatactgta aaaagtcact ttattttatt tttcagcatt atgtacataa atatgaagag 7498

gaaattatct tcaggttgat atcacaatca cttttcttac tttctgtcca tagtactttt 7558

tcatgaaaga aatttgctaa ataagacatg aaaacaagac tgggtagtig tagatttctg 7618

ctttttaaat tacatttgct aattttagat tatttcacaa ttttaaggag caaataggt 7678

tcacgattca tatccaaatt atgctttgca attggaaaag ggtttaaaat tttatttata 7738

tttctggtag tacctgtact aactgaattg aaggtagtgc ttatgttatt ttgtttcttt 7798

ttttctgact tcggtttatg ttttcatttc ttggagtaa tgctgctcta gattgttcta 7858

aatagaatgt gggcttcata attttttttt ccacaaaaac agagtagtca acttatatag 7918

tcaattacat caggacattt tgtgtttctt acagaagcaa accataggct cctcttttcc 7978

ttaaaactac ttagataaac tgtattcgtg aactgcatgc tggaaaatgc tactattatg 8038

ctaaataatg ctaaccaaca tttaaaatgt gcaaaactaa taaagattac attttttatt 8098

cgaaaaaagg aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa

8131

<210> 2

<211> 1999

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Glu Gln Thr Val Leu Val Pro Pro Gly Pro Asp Ser Phe Asn Phe

1 5 10 15

Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Arg Arg Ile Ala Glu Glu

20 25 30

Lys Ala Lys Asn Pro Lys Pro Asp Lys Lys Asp Asp Asp Glu Asn Gly

35 40 45

Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ile
50 55 60
Tyr Gly Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu
65 70 75 80
Asp Pro Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile Val Leu Asn Lys Gly
85 90 95
Lys Ala Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Thr
100 105 110
Pro Phe Asn Pro Leu Arg Lys Ile Ala Ile Lys Ile Leu Val His Ser
115 120 125
Leu Phe Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn Cys Val Phe
130 135 140
Met Thr Met Ser Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys Asn Val Glu Tyr Thr
145 150 155 160
Phe Thr Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Ile Lys Ile Ile Ala Arg
165 170 175
Gly Phe Cys Leu Glu Asp Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro Trp Asn Trp
180 185 190
Leu Asp Phe Thr Val Ile Thr Phe Ala Tyr Val Thr Glu Phe Val Asp
195 200 205
Leu Gly Asn Val Ser Ala Leu Arg Thr Phe Arg Val Leu Arg Ala Leu
210 215 220
Lys Thr Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr Ile Val Gly Ala Leu
225 230 235 240
Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile Leu Thr Val Phe
245 250 255
Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu Phe Met Gly Asn
260 265 270

Leu Arg Asn Lys Cys Ile Gln Trp Pro Pro Thr Asn Ala Ser Leu Glu

275

280

285

Glu His Ser Ile Glu Lys Asn Ile Thr Val Asn Tyr Asn Gly Thr Leu

290

295

300

Ile Asn Glu Thr Val Phe Glu Phe Asp Trp Lys Ser Tyr Ile Gln Asp

305

310

315

320

Ser Arg Tyr His Tyr Phe Leu Glu Gly Phe Leu Asp Ala Leu Leu Cys

325

330

335

Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu Gly Tyr Met Cys Val

340

345

350

Lys Ala Gly Arg Asn Pro Asn Tyr Gly Tyr Thr Ser Phe Asp Thr Phe

355

360

365

Ser Trp Ala Phe Leu Ser Leu Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Phe Trp

370

375

380

Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met

385

390

395

400

Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn

405

410

415

Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln Ala

420

425

430

Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe Gln Gln Met Ile

435

440

445

Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Ala Ala Gln Gln Ala Ala Thr Ala

450

455

460

Thr Ala Ser Glu His Ser Arg Glu Pro Ser Ala Ala Gly Arg Leu Ser

465

470

475

480

Asp Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu

485

490

495

Arg Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Lys Gln Lys Glu Gln Ser Gly Gly

500

505

510

Glu Glu Lys Asp Glu Asp Glu Phe Gln Lys Ser Glu Ser Glu Asp Ser

515

520

525

Ile Arg Arg Lys Gly Phe Arg Phe Ser Ile Glu Gly Asn Arg Leu Thr

530

535

540

Tyr Glu Lys Arg Tyr Ser Ser Pro His Gln Ser Leu Leu Ser Ile Arg

545

550

555

560

Gly Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Arg Thr Ser Leu Phe Ser

565

570

575

Phe Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp Phe Ala Asp

580

585

590

Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Asn Glu Ser Arg Arg Asp Ser Leu

595

600

605

Phe Val Pro Arg Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn Leu Ser Gln

610

615

620

Thr Ser Arg Ser Ser Arg Met Leu Ala Val Phe Pro Ala Asn Gly Lys

625

630

635

640

Met His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Val Gly Gly

645

650

655

Pro Ser Val Pro Thr Ser Pro Val Gly Gln Leu Leu Pro Gly Gly Thr

660

665

670

Thr Thr Glu Thr Glu Met Arg Lys Arg Arg Ser Ser Ser Phe His Val

675

680

685

Ser Met Asp Phe Leu Glu Asp Pro Ser Gln Arg Gln Arg Ala Met Ser

690

695

700

Ile Ala Ser Ile Leu Thr Asn Thr Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg

705

710

715

720

Gln Lys Cys Pro Pro Cys Trp Tyr Lys Phe Ser Asn Ile Phe Ser Ile
725 730 735
Trp Asp Cys Ser Pro Tyr Trp Leu Lys Val Lys His Val Val Asn Leu
740 745 750
Val Val Met Asp Pro Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val
755 760 765
Leu Asn Thr Leu Phe Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Asp His
770 775 780
Phe Asn Asn Val Leu Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe
785 790 795 800
Thr Ala Glu Met Phe Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr
805 810 815
Phe Gln Glu Gly Trp Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Thr Leu Ser
820 825 830
Leu Val Glu Leu Gly Leu Ala Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg
835 840 845
Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr
850 855 860
Leu Asn Met Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly
865 870 875 880
Asn Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val
885 890 895
Gly Met Gln Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Asp Cys Val Cys Lys Ile
900 905 910
Ala Ser Asp Cys Gln Leu Pro Gln Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe
915 920 925
His Ser Phe Leu Ile Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu
930 935 940

Thr Met Trp Asp Cys Met Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Thr
945 950 955 960
Val Phe Met Met Val Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu
965 970 975
Phe Leu Ala Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala
980 985 990
Thr Asp Asp Asp Asn Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Asp Arg
995 1000 1005
Met His Lys Gly Val Ala Tyr Val Lys Arg Lys Ile Tyr Glu Phe Ile
1010 1015 1020
Gln Gln Ser Phe Ile Arg Lys Gln Lys Ile Leu Asp Glu Ile Lys Pro
1025 1030 1035 1040
Leu Asp Asp Leu Asn Asn Lys Lys Asp Ser Cys Met Ser Asn His Thr
1045 1050 1055
Thr Glu Ile Gly Lys Asp Leu Asp Tyr Leu Lys Asp Val Asn Gly Thr
1060 1065 1070
Thr Ser Gly Ile Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr Ile Ile Asp
1075 1080 1085
Glu Ser Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Ser Leu Thr Val Thr
1090 1095 1100
Val Pro Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu Asn Leu Asn Thr Glu
1105 1110 1115 1120
Asp Phe Ser Ser Glu Ser Asp Leu Glu Glu Ser Lys Glu Lys Leu Asn
1125 1130 1135
Glu Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gly Ser Thr Val Gly His Arg Arg Pro
1140 1145 1150
Val Glu Glu Gln Pro Val Val Glu Pro Glu Glu Thr Leu Glu Pro Glu
1155 1160 1165

Ala Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val Gln Arg Phe Lys Cys Cys Gln Ile
1170 1175 1180
Asn Val Glu Glu Gly Arg Gly Lys Gln Trp Trp Asn Leu Arg Arg Thr
1185 1190 1195 1200
Cys Phe Arg Ile Val Glu His Asn Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe
1205 1210 1215
Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile
1220 1225 1230
Asp Gln Arg Lys Thr Ile Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val
1235 1240 1245
Phe Thr Tyr Ile Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr
1250 1255 1260
Gly Tyr Gln Thr Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu
1265 1270 1275 1280
Ile Val Asp Val Ser Leu Val Ser Leu Thr Ala Asn Ala Leu Gly Tyr
1285 1290 1295
Ser Glu Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg
1300 1305 1310
Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn
1315 1320 1325
Ala Leu Leu Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val Cys
1330 1335 1340
Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu Phe Ala
1345 1350 1355 1360
Gly Lys Phe Tyr His Cys Ile Asn Thr Thr Thr Gly Asp Arg Phe Asp
1365 1370 1375
Ile Glu Asp Val Asn Asn His Thr Asp Cys Leu Lys Leu Ile Glu Arg
1380 1385 1390

Asn Glu Thr Ala Arg Trp Lys Asn Val Lys Val Asn Phe Asp Asn Val
1395 1400 1405
Gly Phe Gly Tyr Leu Ser Leu Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp
1410 1415 1420
Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp Ser Arg Asn Val Glu Leu Gln
1425 1430 1435 1440
Pro Lys Tyr Glu Glu Ser Leu Tyr Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe
1445 1450 1455
Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile
1460 1465 1470
Ile Asp Asn Phe Asn Gln Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile
1475 1480 1485
Phe Met Thr Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu
1490 1495 1500
Gly Ser Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Gly Asn Lys Phe
1505 1510 1515 1520
Gln Gly Met Val Phe Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp Ile Ser
1525 1530 1535
Ile Met Ile Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu Thr
1540 1545 1550
Asp Asp Gln Ser Glu Tyr Val Thr Thr Ile Leu Ser Arg Ile Asn Leu
1555 1560 1565
Val Phe Ile Val Leu Phe Thr Gly Glu Cys Val Leu Lys Leu Ile Ser
1570 1575 1580
Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp Asn Ile Phe Asp Phe Val
1585 1590 1595 1600
Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Glu Leu Ile Glu
1605 1610 1615

Lys Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile Arg Leu Ala Arg

1620

1625

1630

Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile Lys Gly Ala Lys Gly Ile Arg Thr

1635

1640

1645

Leu Leu Phe Ala Leu Met Met Ser Leu Pro Ala Leu Phe Asn Ile Gly

1650

1655

1660

Leu Leu Leu Phe Leu Val Met Phe Ile Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser

1665

1670

1675

1680

Asn Phe Ala Tyr Val Lys Arg Glu Val Gly Ile Asp Asp Met Phe Asn

1685

1690

1695

Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile Thr Thr

1700

1705

1710

Ser Ala Gly Trp Asp Gly Leu Leu Ala Pro Ile Leu Asn Ser Lys Pro

1715

1720

1725

Pro Asp Cys Asp Pro Asn Lys Val Asn Pro Gly Ser Ser Val Lys Gly

1730

1735

1740

Asp Cys Gly Asn Pro Ser Val Gly Ile Phe Phe Phe Val Ser Tyr Ile

1745

1750

1755

1760

Ile Ile Ser Phe Leu Val Val Val Asn Met Tyr Ile Ala Val Ile Leu

1765

1770

1775

Glu Asn Phe Ser Val Ala Thr Glu Glu Ser Ala Glu Pro Leu Ser Glu

1780

1785

1790

Asp Asp Phe Glu Met Phe Tyr Glu Val Trp Glu Lys Phe Asp Pro Asp

1795

1800

1805

Ala Thr Gln Phe Met Glu Phe Glu Lys Leu Ser Gln Phe Ala Ala Ala

1810

1815

1820

Leu Glu Pro Pro Leu Asn Leu Pro Gln Pro Asn Lys Leu Gln Leu Ile

1825

1830

1835

1840

Ala Met Asp Leu Pro Met Val Ser Gly Asp Arg Ile His Cys Leu Asp

1845

1850

1855

Ile Leu Phe Ala Phe Thr Lys Arg Val Leu Gly Glu Ser Gly Glu Met

1860

1865

1870

Asp Ala Leu Arg Ile Gln Met Glu Glu Arg Phe Met Ala Ser Asn Pro

1875

1880

1885

Ser Lys Val Ser Tyr Gln Pro Ile Thr Thr Thr Leu Lys Arg Lys Gln

1890

1895

1900

Glu Glu Val Ser Ala Val Ile Ile Gln Arg Ala Tyr Arg Arg His Leu

1905

1910

1915

1920

Leu Lys Arg Thr Val Lys Gln Ala Ser Phe Thr Tyr Asn Lys Asn Lys

1925

1930

1935

Ile Lys Gly Gly Ala Asn Leu Leu Ile Lys Glu Asp Met Ile Ile Asp

1940

1945

1950

Arg Ile Asn Glu Asn Ser Ile Thr Glu Lys Thr Asp Leu Thr Met Ser

1955

1960

1965

Thr Ala Ala Cys Pro Pro Ser Tyr Asp Arg Val Thr Lys Pro Ile Val

1970

1975

1980

Glu Lys His Glu Gln Glu Gly Lys Asp Glu Lys Ala Lys Gly Lys

1985

1990

1995

<210> 3

<211> 9123

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (472).. (6474)

<400> 3

agcgaagcgg aggcataagc agagaggatt ctggaaaggt ctctttgttt tcttatccac 60

agagaaagaa agaaaaaaaa ttgtactaa ttgtaaacc tctgtgttca aaaaaaaaaa 120

aaaaaaaaaa gctgaacagc tgccagagga agacagtta taccctaacc atcttggatg 180

ctgggctttg ttatgctgta attcataagg ctctgtttta tcagagatta tggagcaaga 240

aaactgaagc caagccacat caaggtttga cagggatgag atacctgtca aggatcata 300

gtagagtggc ttactgggaa aggagcaaag aatctcttct agggatattg taagaataaa 360

tgagataatt cacagaaggg acctggagct ttccggaaa aagggtgctgt gactatctaa 420

ggtaattcgt atgcaagaag ctacacgtaa ttaaattgtgc aggatgaaaa g atg gca 477

Met Ala

1

cag gca ctg ttg gta ccc cca gga cct gaa agc ttc cgc ctt ttt act 525

Gln Ala Leu Leu Val Pro Pro Gly Pro Glu Ser Phe Arg Leu Phe Thr

5

10

15

aga gaa tct ctt gct gct atc gaa aaa cgt gct gca gaa gag aaa gcc 573

Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Lys Arg Ala Ala Glu Glu Lys Ala

20

25

30

aag aag ccc aaa aag gaa caa gat aat gat gat gag aac aaa cca aag 621

Lys Lys Pro Lys Lys Glu Gln Asp Asn Asp Asp Glu Asn Lys Pro Lys

35

40

45

50

cca aat agt gac ttg gaa gct gga aag aac ctt cca ttt att tat gga 669

Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ile Tyr Gly

55

60

65

gac att cct cca gag atg gtg tca gag ccc ctg gag gac ctg gat ccc 717

Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu Asp Pro

70

75

80

tac tat atc aat aag aaa act ttt ata gta atg aat aaa gga aag gca 765

Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile Val Met Asn Lys Gly Lys Ala

85

90

95

att ttc cga ttc agt gcc acc tct gcc ttg tat att tta act cca cta 813

Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Thr Pro Leu

100

105

110

aac cct gtt agg aaa att gct atc aag att ttg gta cat tct tta ttc 861

Asn Pro Val Arg Lys Ile Ala Ile Lys Ile Leu Val His Ser Leu Phe

115

120

125

130

agc atg ctt atc atg tgc act att ttg acc aac tgt gta ttt atg acc 909

Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn Cys Val Phe Met Thr

135

140

145

ttg agc aac cct cct gac tgg aca aag aat gta gag tac aca ttc act 957

Leu Ser Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys Asn Val Glu Tyr Thr Phe Thr

150

155

160

gga atc tat acc ttt gag tca ctt ata aaa atc ttg gca aga ggg ttt 1005

Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Ile Lys Ile Leu Ala Arg Gly Phe

165

170

175

tgc tta gaa gat ttt acg ttt ctt cgt gat cca tgg aac tgg ctg gat 1053

Cys Leu Glu Asp Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro Trp Asn Trp Leu Asp

180

185

190

ttc agt gtc att gtg atg gca tat gtg aca gag ttt gtg gac ctg ggc 1101

Phe Ser Val Ile Val Met Ala Tyr Val Thr Glu Phe Val Asp Leu Gly

195

200

205

210

aat gtc tca gcg ttg aga aca ttc aga gtt ctc cga gca ctg aaa aca 1149

Asn Val Ser Ala Leu Arg Thr Phe Arg Val Leu Arg Ala Leu Lys Thr

215

220

225

att tca gtc att cca ggt tta aag acc att gtg ggg gcc ctg atc cag 1197

Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr Ile Val Gly Ala Leu Ile Gln

230

235

240

tcg gta aag aag ctt tct gat gtg atg atc ctg act gtg ttc tgt ctg 1245

Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile Leu Thr Val Phe Cys Leu

245

250

255

agc gtg ttt gct ctc att ggg ctg cag ctg ttc atg ggc aat ctg agg 1293

Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu Phe Met Gly Asn Leu Arg

260

265

270

aat aaa tgt ttg cag tgg ccc cca agc gat tct gct ttt gaa acc aac 1341

Asn Lys Cys Leu Gln Trp Pro Pro Ser Asp Ser Ala Phe Glu Thr Asn

275

280

285

290

acc act tcc tac ttt aat ggc aca atg gat tca aat ggg aca ttt gtt 1389

Thr Thr Ser Tyr Phe Asn Gly Thr Met Asp Ser Asn Gly Thr Phe Val

295

300

305

aat gta aca atg agc aca ttt aac tgg aag gat tac att gga gat gac 1437

Asn Val Thr Met Ser Thr Phe Asn Trp Lys Asp Tyr Ile Gly Asp Asp

310

315

320

agt cac ttt tat gtt ttg gat ggg caa aaa gac cct tta ctc tgt gga 1485

Ser His Phe Tyr Val Leu Asp Gly Gln Lys Asp Pro Leu Leu Cys Gly

325

330

335

aat ggc tca gat gca ggc cag tgt cca gaa gga tac atc tgt gtg aag 1533

Asn Gly Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu Gly Tyr Ile Cys Val Lys

340

345

350

gct ggt cga aac ccc aac tat ggc tac aca agc ttt gac acc ttt agc 1581

Ala Gly Arg Asn Pro Asn Tyr Gly Tyr Thr Ser Phe Asp Thr Phe Ser

355 360 365 370

tgg gct ttc ctg tct cta ttt cga ctc atg act caa gac tat tgg gaa 1629

Trp Ala Phe Leu Ser Leu Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Tyr Trp Glu

375 380 385

aat ctt tac cag ttg aca tta cgt gct gct ggg aaa aca tac atg ata 1677

Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met Ile

390 395 400

ttt ttt gtc ctg gtc att ttc ttg ggc tca ttt tat ttg gtg aat ttg 1725

Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Val Asn Leu

405 410 415

atc ctg gct gtg gtg gcc atg gcc tat gag gag cag aat cag gcc acc 1773

Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln Ala Thr

420 425 430

ttg gaa gaa gca gaa caa aaa gag gcc gaa ttt cag cag atg ctc gaa 1821

Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe Gln Gln Met Leu Glu

435 440 445 450

cag ctt aaa aag caa cag gaa gaa gct cag gca gtt gcg gca gca tca 1869

Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Glu Ala Gln Ala Val Ala Ala Ala Ser

455 460 465

gct gct tca aga gat ttc agt gga gta ggt ggg tta gga gag ctg ttg 1917

Ala Ala Ser Arg Asp Phe Ser Gly Val Gly Gly Leu Gly Glu Leu Leu

470

475

480

gaa agt tct tca gaa gca tca aag ttg agt tcc aaa ggt gct aaa gaa 1965

Glu Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Gly Ala Lys Glu

485

490

495

tgg agg aac cgg agg aag aaa aga aga cag aga gag cac ctt gaa gga 2013

Trp Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Glu His Leu Glu Gly

500

505

510

aac aac aaa gga gag aga gac agc ttt ccc aaa tcc gaa tct gaa gac 2061

Asn Asn Lys Gly Glu Arg Asp Ser Phe Pro Lys Ser Glu Ser Glu Asp

515

520

525

530

agc gtc aaa aga agc agc ttc ctt ttc tcc atg gat gga aac aga ctg 2109

Ser Val Lys Arg Ser Ser Phe Leu Phe Ser Met Asp Gly Asn Arg Leu

535

540

545

acc agt gac aaa aaa ttc tgc tcc cct cat cag tct ctc ttg agt atc 2157

Thr Ser Asp Lys Lys Phe Cys Ser Pro His Gln Ser Leu Leu Ser Ile

550

555

560

cgt ggc tcc ctg ttt tcc cca aga cgc aat agc aaa aca agc att ttc 2205

Arg Gly Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Lys Thr Ser Ile Phe

565

570

575

agt ttc aga ggt cgg gca aag gat gtt gga tct gaa aat gac ttt gct 2253

Ser Phe Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp Phe Ala

580

585

590

gat gat gaa cac agc aca ttt gaa gac ggc gaa agc agg aga gac tca 2301

Asp Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Gly Glu Ser Arg Arg Asp Ser

595

600

605

610

ctg ttt gtg ccg cac aga cat gga gag cga cgc aac agt aac gtt agt 2349

Leu Phe Val Pro His Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn Val Ser

615

620

625

cag gcc agt atg tca tcc agg atg gtg cca ggg ctt cca gca aat ggg 2397

Gln Ala Ser Met Ser Ser Arg Met Val Pro Gly Leu Pro Ala Asn Gly

630

635

640

aag atg cac agc act gtg gat tgc aat ggt gtg gtt tcc ttg gtg ggt 2445

Lys Met His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Val Gly

645

650

655

gga cct tca gct cta acg tca cct act gga caa ctt ccc cca gag ggc 2493

Gly Pro Ser Ala Leu Thr Ser Pro Thr Gly Gln Leu Pro Pro Glu Gly

660

665

670

acc acc act gaa acg gaa gtc aga aag aga agg tta agc tct tac cag 2541

Thr Thr Thr Glu Thr Glu Val Arg Lys Arg Arg Leu Ser Ser Tyr Gln

675

680

685

690

att tca atg gag atg ctg gag gat tcc tct gga agg caa aga gcc gtg 2589

Ile Ser Met Glu Met Leu Glu Asp Ser Ser Gly Arg Gln Arg Ala Val

695

700

705

agc ata gcc agc att ctg acc aac aca atg gaa gaa ctt gaa gaa tct 2637

Ser Ile Ala Ser Ile Leu Thr Asn Thr Met Glu Glu Leu Glu Glu Ser

710

715

720

aga cag aaa tgt ccg cca tgc tgg tat aga ttt gcc aat gtg ttc ttg 2685

Arg Gln Lys Cys Pro Pro Cys Trp Tyr Arg Phe Ala Asn Val Phe Leu

725

730

735

atc tgg gac tgc tgt gat gca tgg tta aaa gta aaa cat ctt gtg aat 2733

Ile Trp Asp Cys Cys Asp Ala Trp Leu Lys Val Lys His Leu Val Asn

740

745

750

tta att gtt atg gat cca ttt gtt gat ctt gcc atc act att tgc att 2781

Leu Ile Val Met Asp Pro Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile

755

760

765

770

gtc tta aat acc ctc ttt atg gcc atg gag cac tac ccc atg act gag 2829

Val Leu Asn Thr Leu Phe Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met Thr Glu

775

780

785

caa ttc agt agt gtg ttg act gta gga aac ctg gtc ttt act ggg att 2877

Gln Phe Ser Ser Val Leu Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile

790

795

800

ttc aca gca gaa atg gtt ctc aag atc att gcc atg gat cct tat tac 2925

Phe Thr Ala Glu Met Val Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr

805

810

815

tat ttc caa gaa ggc tgg aat atc ttt gat gga att att gtc agc ctc 2973

Tyr Phe Gln Glu Gly Trp Asn Ile Phe Asp Gly Ile Ile Val Ser Leu

820

825

830

agt tta atg gag ctt ggt ctg tca aat gtg gag gga ttg tct gta ctg 3021

Ser Leu Met Glu Leu Gly Leu Ser Asn Val Glu Gly Leu Ser Val Leu

835

840

845

850

cga tca ttc aga ctg ctt aga gtt ttc aag ttg gca aaa tcc tgg ccc 3069

Arg Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro

855

860

865

aca cta aat atg cta att aag atc att ggc aat tct gtg ggg gct cta 3117

Thr Leu Asn Met Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu

870

875

880

gga aac ctc acc ttg gtg ttg gcc atc atc gtc ttc att ttt gct gtg 3165

Gly Asn Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val

885

890

895

gtc ggc atg cag ctc ttt ggt aag agc tac aaa gaa tgt gtc tgc aag 3213

Val Gly Met Gln Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Glu Cys Val Cys Lys

900

905

910

atc aat gat gac tgt acg ctc cca cgg tgg cac atg aac gac ttc ttc 3261

Ile Asn Asp Asp Cys Thr Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp Phe Phe

915

920

925

930

cac tcc ttc ctg att gtg ttc cgc gtg ctg tgt gga gag tgg ata gag 3309

His Ser Phe Leu Ile Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu

935

940

945

acc atg tgg gac tgt atg gag gtc gct ggc caa acc atg tgc ctt att 3357

Thr Met Trp Asp Cys Met Glu Val Ala Gly Gln Thr Met Cys Leu Ile

950

955

960

gtt ttc atg ttg gtc atg gtc att gga aac ctt gtg gtt ctg aac ctc 3405

Val Phe Met Leu Val Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu

965

970

975

ttt ctg gcc tta tta ttg agt tca ttt agc tca gac aac ctt gct gct 3453

Phe Leu Ala Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ser Asp Asn Leu Ala Ala

980

985

990

act gat gat gac aat gaa atg aat aat ctg cag att gca gta gga aga 3501

Thr Asp Asp Asp Asn Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val Gly Arg

995

1000

1005

1010

atg caa aag gga att gat tat gtg aaa aat aag atg cgg gag tgt ttc 3549

Met Gln Lys Gly Ile Asp Tyr Val Lys Asn Lys Met Arg Glu Cys Phe

1015

1020

1025

caa aaa gcc ttt ttt aga aag cca aaa gtt ata gaa atc cat gaa ggc 3597

Gln Lys Ala Phe Phe Arg Lys Pro Lys Val Ile Glu Ile His Glu Gly

1030

1035

1040

aat aag ata gac agc tgc atg tcc aat aat act gga att gaa ata agc 3645

Asn Lys Ile Asp Ser Cys Met Ser Asn Asn Thr Gly Ile Glu Ile Ser

1045

1050

1055

aaa gag ctt aat tat ctt aga gat ggg aat gga acc acc agt ggt gta 3693

Lys Glu Leu Asn Tyr Leu Arg Asp Gly Asn Gly Thr Thr Ser Gly Val

1060

1065

1070

ggt act gga agc agt gtt gaa aaa tac gta atc gat gaa aat gat tat 3741

Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr Val Ile Asp Glu Asn Asp Tyr

1075

1080

1085

1090

atg tca ttc ata aac aac ccc agc ctc acc gtc aca gtg cca att gct 3789

Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Ser Leu Thr Val Thr Val Pro Ile Ala

1095

1100

1105

gtt gga gag tct gac ttt gaa aac tta aat act gaa gag ttc agc agt 3837

Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu Asn Leu Asn Thr Glu Glu Phe Ser Ser

1110

1115

1120

gag tca gaa cta gaa gaa agc aaa gag aaa tta aat gca acc agc tca 3885

Glu Ser Glu Leu Glu Glu Ser Lys Glu Lys Leu Asn Ala Thr Ser Ser

1125

1130

1135

tct gaa gga agc aca gtt gat gtt gtt cta ccc cga gaa ggt gaa caa 3933

Ser Glu Gly Ser Thr Val Asp Val Val Leu Pro Arg Glu Gly Glu Gln

1140

1145

1150

gct gaa act gaa ccc gaa gaa gac ttt aaa ccg gaa gct tgt ttt act 3981

Ala Glu Thr Glu Pro Glu Glu Asp Phe Lys Pro Glu Ala Cys Phe Thr

1155

1160

1165

1170

gaa ggg tgt att aaa aag ttt cca ttc tgt caa gta agt aca gaa gaa 4029

Glu Gly Cys Ile Lys Lys Phe Pro Phe Cys Gln Val Ser Thr Glu Glu

1175

1180

1185

ggc aaa ggg aag atc tgg tgg aat ctt cga aaa acc tgc tac agt att 4077

Gly Lys Gly Lys Ile Trp Trp Asn Leu Arg Lys Thr Cys Tyr Ser Ile

1190

1195

1200

gtt gag cac aac tgg ttt gag act ttc att gtg ttc atg atc ctt ctc 4125

Val Glu His Asn Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile Leu Leu

1205

1210

1215

agt agt ggt gca ttg gcc ttt gaa gat ata tac att gaa cag cga aag 4173

Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Glu Gln Arg Lys

1220

1225

1230

act atc aaa acc atg cta gaa tat gct gac aaa gtc ttt acc tat ata 4221

Thr Ile Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr Tyr Ile

1235

1240

1245

1250

ttc att ctg gaa atg ctt ctc aaa tgg gtt gct tat gga ttt caa aca 4269

Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly Phe Gln Thr

1255

1260

1265

tat ttc act aat gcc tgg tgc tgg cta gat ttc ttg atc gtt gat gtt 4317

Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asp Val

1270

1275

1280

tct ttg gtt agc ctg gta gcc aat gct ctt ggc tac tca gaa ctc ggt 4365

Ser Leu Val Ser Leu Val Ala Asn Ala Leu Gly Tyr Ser Glu Leu Gly

1285

1290

1295

gcc atc aaa tca tta cgg aca tta aga gct tta aga cct cta aga gcc 4413

Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro Leu Arg Ala

1300

1305

1310

tta tcc cgg ttt gaa ggc atg agg gtg gtt gtg aat gct ctt gtt gga 4461

Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn Ala Leu Val Gly

1315

1320

1325

1330

gca att ccc tct atc atg aat gtg ctg ttg gtc tgt ctc atc ttc tgg 4509

Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp

1335

1340

1345

ttg atc ttt agc atc atg ggt gtg aat ttg ttt gct ggc aag ttc tac 4557

Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Tyr

1350

1355

1360

cac tgt gtt aac atg aca acg ggt aac atg ttt gac att agt gat gtt 4605

His Cys Val Asn Met Thr Thr Gly Asn Met Phe Asp Ile Ser Asp Val

1365

1370

1375

aac aat ttg agt gac tgt cag gct ctt ggc aag caa gct cgg tgg aaa 4653

Asn Asn Leu Ser Asp Cys Gln Ala Leu Gly Lys Gln Ala Arg Trp Lys

1380

1385

1390

aac gtg aaa gta aac ttt gat aat gtt ggc gct ggc tat ctt gca ctg 4701

Asn Val Lys Val Asn Phe Asp Asn Val Gly Ala Gly Tyr Leu Ala Leu

1395

1400

1405

1410

ctt caa gtg gcc aca ttt aaa ggc tgg atg gat att atg tat gca gct 4749

Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala

1415

1420

1425

gtt gat tca cga gat gtt aaa ctt cag cct gta tat gaa gaa aat ctg 4797

Val Asp Ser Arg Asp Val Lys Leu Gln Pro Val Tyr Glu Glu Asn Leu

1430

1435

1440

tac atg tat tta tac ttt gtc atc ttt atc atc ttt ggg tca ttc ttc 4845

Tyr Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe

1445

1450

1455

act ctg aat cta ttc att ggt gtc atc ata gat aac ttc aac cag cag 4893

Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln Gln

1460

1465

1470

aaa aag aag ttt gga ggt caa gac atc ttt atg aca gag gaa cag aaa 4941

Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu Gln Lys

1475 1480 1485 1490

aaa tat tac aat gca atg aag aaa ctt gga tcc aag aaa cct cag aaa 4989

Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys Pro Gln Lys

1495 1500 1505

ccc ata cct cgc cca gca aac aaa ttc caa gga atg gtc ttt gat ttt 5037

Pro Ile Pro Arg Pro Ala Asn Lys Phe Gln Gly Met Val Phe Asp Phe

1510 1515 1520

gta acc aga caa gtc ttt gat atc agc atc atg atc ctc atc tgc ctc 5085

Val Thr Arg Gln Val Phe Asp Ile Ser Ile Met Ile Leu Ile Cys Leu

1525 1530 1535

aac atg gtc acc atg atg gtg gaa acg gat gac cag ggc aaa tac atg 5133

Asn Met Val Thr Met Met Val Glu Thr Asp Asp Gln Gly Lys Tyr Met

1540 1545 1550

acc cta gtt ttg tcc cgg atc aac cta gtg ttc att gtt ctg ttc act 5181

Thr Leu Val Leu Ser Arg Ile Asn Leu Val Phe Ile Val Leu Phe Thr

1555 1560 1565 1570

gga gaa ttt gtg ctg aag ctc gtt tcc ctc aga cac tac tac ttc act 5229

Gly Glu Phe Val Leu Lys Leu Val Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr

1575 1580 1585

ata ggc tgg aac atc ttt gac ttt gtg gtg gtg att ctc tcc att gta 5277

Ile Gly Trp Asn Ile Phe Asp Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val

1590

1595

1600

ggg atg ttt ctg gct gag atg ata gaa aag tat tct gtg tcc cct acc 5325

Gly Met Phe Leu Ala Glu Met Ile Glu Lys Tyr Ser Val Ser Pro Thr

1605

1610

1615

ttg ttc cga gtg atc cgt ctt gcc agg att ggc cga atc cta cgt ctg 5373

Leu Phe Arg Val Ile Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu

1620

1625

1630

atc aaa gga gca aag ggg atc cgc acg ctg ctc ttt gct ttg atg atg 5421

Ile Lys Gly Ala Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe Ala Leu Met Met

1635

1640

1645

1650

tcc ctt cct gcg ttg ttt aac atc ggc ctc ctg ctc ttc ctg gtc atg 5469

Ser Leu Pro Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu Val Met

1655

1660

1665

ttt atc tat gcc atc ttt ggg atg tcc aac ttt gcc tat gtt aaa aag 5517

Phe Ile Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr Val Lys Lys

1670

1675

1680

gaa gct gga att gat gac atg ttc aac ttt gag acc ttt ggc aac agc 5565

Glu Ala Gly Ile Asp Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser

1685

1690

1695

atg atc tgc ttg ttc caa att aca acc tct gct ggc tgg gat gga ttg 5613

Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly Leu

1700

1705

1710

cta gca cct att ctt aat agt gca cca ccc gac tgt gac cct gac aca 5661

Leu Ala Pro Ile Leu Asn Ser Ala Pro Pro Asp Cys Asp Pro Asp Thr

1715

1720

1725

1730

att cac cct ggc agc tca gtt aag gga gac cgt ggg gac cca tct gtt 5709

Ile His Pro Gly Ser Ser Val Lys Gly Asp Arg Gly Asp Pro Ser Val

1735

1740

1745

ggg att ttc ttt ttt gtc agt tac atc atc ata tcc ttc ctg gtt gtg 5757

Gly Ile Phe Phe Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser Phe Leu Val Val

1750

1755

1760

gtg aac atg tac atc gcg gtc atc ctg gag aac ttc agt gtt gct act 5805

Val Asn Met Tyr Ile Ala Val Ile Leu Glu Asn Phe Ser Val Ala Thr

1765

1770

1775

gaa gaa agt gca gag ccc ctg agt gag gat gac ttt gag atg ttc tat 5853

Glu Glu Ser Ala Glu Pro Leu Ser Glu Asp Asp Phe Glu Met Phe Tyr

1780

1785

1790

gag gtt tgg gaa aag ttt gat ccc gat gcg acc cag ttt ata gag ttc 5901

Glu Val Trp Glu Lys Phe Asp Pro Asp Ala Thr Gln Phe Ile Glu Phe

1795

1800

1805

1810

tct aaa ctc tct gat ttt gca gct gcc ctg gat cct cct ctt ctc ata 5949

Ser Lys Leu Ser Asp Phe Ala Ala Ala Leu Asp Pro Pro Leu Leu Ile

1815

1820

1825

gca aaa ccc aac aaa gtc cag ctt att gcc atg gat ctg ccc atg gtc 5997

Ala Lys Pro Asn Lys Val Gln Leu Ile Ala Met Asp Leu Pro Met Val

1830

1835

1840

agt ggt gac cgg atc cac tgt ctt gat att tta ttt gcc ttt aca aag 6045

Ser Gly Asp Arg Ile His Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala Phe Thr Lys

1845

1850

1855

cgt gtt ttg tgt gag agt gga gag atg gat gcc ctt cga ata cag atg 6093

Arg Val Leu Cys Glu Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu Arg Ile Gln Met

1860

1865

1870

gaa gac agg ttt atg gca tca aac ccc tcc aaa gtc tct tat gag cct 6141

Glu Asp Arg Phe Met Ala Ser Asn Pro Ser Lys Val Ser Tyr Glu Pro

1875

1880

1885

1890

att aca acc act ttg aaa cgt aaa caa gag gag gtg tct gcc gct atc 6189

Ile Thr Thr Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu Glu Val Ser Ala Ala Ile

1895

1900

1905

att cag cgt aat ttc aga tgt tat ctt tta aag caa agg tta aaa aat 6237

Ile Gln Arg Asn Phe Arg Cys Tyr Leu Leu Lys Gln Arg Leu Lys Asn

1910

1915

1920

ata tca agt aac tat aac aaa gag gca att aaa ggg agg att gac tta 6285

Ile Ser Ser Asn Tyr Asn Lys Glu Ala Ile Lys Gly Arg Ile Asp Leu

1925

1930

1935

cct ata aaa caa gac atg att att gac aaa cta aat ggg aac tcc act 6333

Pro Ile Lys Gln Asp Met Ile Ile Asp Lys Leu Asn Gly Asn Ser Thr

1940

1945

1950

cca gaa aaa aca gat ggg agt tcc tct acc acc cct cct cct tcc tat 6381

Pro Glu Lys Thr Asp Gly Ser Ser Ser Thr Thr Pro Pro Pro Ser Tyr

1955

1960

1965

1970

gat agt gta aca aaa cca gac aag gaa aag ttt gag aaa gac aaa cca 6429

Asp Ser Val Thr Lys Pro Asp Lys Glu Lys Phe Glu Lys Asp Lys Pro

1975

1980

1985

gaa aaa gaa agc aaa gga aaa gag gtc aga gaa aat caa aag taa 6474

Glu Lys Glu Ser Lys Gly Lys Glu Val Arg Glu Asn Gln Lys

1990

1995

2000

aaagaaacaa agaattatct ttgtgatcaa ttgtttacag cctatgaagg taaagtatat 6534

gtgtcaactg gacttcaaga ggaggtccat gccaaactga ctgttttaac aaatactcat 6594

agtcagtgcc tatacaagac agtgaagtga cctctctgtc actgcaactc tgtgaagcag 6654

ggtatcaacg ttgacaagag gttgctgttt ttattaccag ctgacactgc tgaggagaaa 6714

cccaatggct acctagacta tagggatagt tgtgcaaagt gaacattgta actacaccaa 6774

acaccttttag tacagtcctt gcatccattc tatttttaac ttccatatct gccatatttt 6834

tacaaaattt gttctagtgc atttccatgg tccccaattc atagtttatt cataatgcta 6894

tgctactatt tttgtaaag aggtttacgt tgaagaaaca gtatacaaga accctgtctc 6954

tcaaatgatac agacaaaggt gttttgccag agagataaaa tttttgctca aaaccagaaa 7014

aagaattgta atggctacag tttcagttac ttccattttc tagatggctt taattttgaa 7074

agtatttttag tctgttatgt ttgtttctat ctgaacagtt atgtgcctgt aaagtctcct 7134

ctaataattta aaggatttatt tttatgcaaa gtattctgtt tcagcaagtg caaattttat 7194

tctaagtttc agagctctat atttaattta ggtcaaatgc ttccaaaaa gtaatctaata 7254

aatccattc tagaaaaata tatctaaagt attgcitttag aatagttgtt ccactttctg 7314

ctgcagtatt gctttgccat cttctgtctc cagcaaagct gatagtctat gtcaattaaa 7374

taccctatgt tatgtaaata gttattttat cctgtgggtgc atgtttgggc aaatatatat 7434

atagcctgat aaacaacttc tattaatatca aatatgtacc acagtgtatg tgtcttttgc 7494

aagcttccaa cagggatgta tcctgtatca ttcatataac atagttttaa ggctatcact 7554

aatgcatgtt aatatggcct atgctgtctc attttactca atccattctt cacaagtcct 7614

ggtaaagaa tgcacatat tggataga atgaattcaa cctgctctgt ccattatgtc 7674

aagcagaata attigaagct attacaaac accttactt ttgcactttt aattcaacat 7734

gagtatcata tggatctct ctggatttca aggaacaca ctggatactg cctactgaca 7794

aaacctattc ttcataattt gctaaaaata tgtctaaaac ttgtttaaat ataaataatg 7854

taaaaatata atcaacttta ttgtcagca tttgtacat aagaaaatta ttttcaggtt 7914

gatgacatca caatttattt tactttatgc ttttgctttt gatttttaat cacaattcca 7974

aacttttgaa tccataagat tttcaatgg ataatttcct aaaataaaag ttagataatg 8034

ggttttatgg atttctttgt tataatatat tttctaccat tccaatagga gatacattgg 8094

tcaaacactc aaacctagat cattttctac caactatggt tgcctcaata taacctttta 8154

ttcatagatg ttttttttta ttcaactttt gtagtattta cgtatgcaga ctagtcttat 8214

ttttttaatt cctgctgcac taaagctatt acaaatataa catggacttt gttcttttta 8274

gccatgaaca aagtggcaaa gttgtgcaat tacctaacat gatataaatt ttgtttttt 8334

gcacaaacca aaagtttaat gtttaattctt ttacaaaac tatttactgt agtgattga 8394

agaactgcat gcaggaatt gctattgcta aaaagaatgg tgagctacgt cattattgag 8454

WO 01/96552

3/63

ccaaaagaat aaatttcatt ttttattgca ttttatttggctcagc ga
 ttttattt ttgctgttggc agttttaaatt aataaatt aataaaact gta
 tgacatttgi atacataaaa gtttacatga atttacaac aaactagtsc atga
 aagcagtact acagaacaaa ggcaaattaa aagagctttt gtaactttt atgtg

ttttgt 8514

ttgatc 8574

tcacc 8634

gcaa 8694

ica 8754

ca 8814

8874

8934

994

aggatcaagt tcacatgttc caactttcag gtttataat aatagtagta accacc
 atagctttca atttcaatta actcccttgg ctataagcat cttaaactcat cttcttt
 tataattgat gctatctcct aattacttgg tggctaataa atgttacatt ctttctta
 taaatgcatt atataaactc ctatgtatatac ataaggtatt aatgatatag ttattgaga
 tttatattaa cttttttttc aagaaccctt ggatttatgt gaggtcaaaa ccaaactctt
 attctcagtg gaaaactcca gttgtaatgc atatttttaa agacaatttg gatctaaata
 tgtatttcat aattctccca taataaatta tataaggttg aaaaaaaaaa aaaaa aaaa g
 aaaaaaaaa

<210> 4

<211> 2000

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Gln Ala Leu Leu Val Pro Pro Gly Pro Glu Ser Phe Arg Leu

1 5 10 15

Phe Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Lys Arg Ala Ala Glu Glu

20 25 30

Lys Ala Lys Lys Pro Lys Lys Glu Gln Asp Asn Asp Asp Glu Asn Lys

35 40 45

Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Asn Leu Pro Phe Ile

50 55 60

Tyr Gly Asp Ile Pro Pro Glu Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu

65 70 75 80

Asp Pro Tyr Tyr Ile Asn Lys Lys Thr Phe Ile Val Met Asn Lys Gly

85 90 95

Lys Ala Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Ser Ala Leu Tyr Ile Leu Thr

100 105 110

Pro Leu Asn Pro Val Arg Lys Ile Ala Ile Lys Ile Leu Val His Ser

115 120 125

Leu Phe Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn Cys Val Phe

130 135 140

Met Thr Leu Ser Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys Asn Val Glu Tyr Thr

145 150 155 160

Phe Thr Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Ile Lys Ile Leu Ala Arg

165 170 175

Gly Phe Cys Leu Glu Asp Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro Trp Asn Trp

180 185 190

Leu Asp Phe Ser Val Ile Val Met Ala Tyr Val Thr Glu Phe Val Asp

195

200

205

Leu Gly Asn Val Ser Ala Leu Arg Thr Phe Arg Val Leu Arg Ala Leu

210

215

220

Lys Thr Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr Ile Val Gly Ala Leu

225

230

235

240

Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile Leu Thr Val Phe

245

250

255

Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu Phe Met Gly Asn

260

265

270

Leu Arg Asn Lys Cys Leu Gln Trp Pro Pro Ser Asp Ser Ala Phe Glu

275

280

285

Thr Asn Thr Thr Ser Tyr Phe Asn Gly Thr Met Asp Ser Asn Gly Thr

290

295

300

Phe Val Asn Val Thr Met Ser Thr Phe Asn Trp Lys Asp Tyr Ile Gly

305

310

315

320

Asp Asp Ser His Phe Tyr Val Leu Asp Gly Gln Lys Asp Pro Leu Leu

325

330

335

Cys Gly Asn Gly Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu Gly Tyr Ile Cys

340

345

350

Val Lys Ala Gly Arg Asn Pro Asn Tyr Gly Tyr Thr Ser Phe Asp Thr

355

360

365

Phe Ser Trp Ala Phe Leu Ser Leu Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Tyr

370

375

380

Trp Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr

385

390

395

400

Met Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Val

405

410

415

Asn Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln
420 425 430
Ala Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe Gln Gln Met
435 440 445
Leu Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Glu Ala Gln Ala Val Ala Ala
450 455 460
Ala Ser Ala Ala Ser Arg Asp Phe Ser Gly Val Gly Gly Leu Gly Glu
465 470 475 480
Leu Leu Glu Ser Ser Ser Glu Ala Ser Lys Leu Ser Ser Lys Gly Ala
485 490 495
Lys Glu Trp Arg Asn Arg Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Glu His Leu
500 505 510
Glu Gly Asn Asn Lys Gly Glu Arg Asp Ser Phe Pro Lys Ser Glu Ser
515 520 525
Glu Asp Ser Val Lys Arg Ser Ser Phe Leu Phe Ser Met Asp Gly Asn
530 535 540
Arg Leu Thr Ser Asp Lys Lys Phe Cys Ser Pro His Gln Ser Leu Leu
545 550 555 560
Ser Ile Arg Gly Ser Leu Phe Ser Pro Arg Arg Asn Ser Lys Thr Ser
565 570 575
Ile Phe Ser Phe Arg Gly Arg Ala Lys Asp Val Gly Ser Glu Asn Asp
580 585 590
Phe Ala Asp Asp Glu His Ser Thr Phe Glu Asp Gly Glu Ser Arg Arg
595 600 605
Asp Ser Leu Phe Val Pro His Arg His Gly Glu Arg Arg Asn Ser Asn
610 615 620
Val Ser Gln Ala Ser Met Ser Ser Arg Met Val Pro Gly Leu Pro Ala
625 630 635 640

Asn Gly Lys Met His Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu
645 650 655
Val Gly Gly Pro Ser Ala Leu Thr Ser Pro Thr Gly Gln Leu Pro Pro
660 665 670
Glu Gly Thr Thr Thr Glu Thr Glu Val Arg Lys Arg Arg Leu Ser Ser
675 680 685
Tyr Gln Ile Ser Met Glu Met Leu Glu Asp Ser Ser Gly Arg Gln Arg
690 695 700
Ala Val Ser Ile Ala Ser Ile Leu Thr Asn Thr Met Glu Glu Leu Glu
705 710 715 720
Glu Ser Arg Gln Lys Cys Pro Pro Cys Trp Tyr Arg Phe Ala Asn Val
725 730 735
Phe Leu Ile Trp Asp Cys Cys Asp Ala Trp Leu Lys Val Lys His Leu
740 745 750
Val Asn Leu Ile Val Met Asp Pro Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile
755 760 765
Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe Met Ala Met Glu His Tyr Pro Met
770 775 780
Thr Glu Gln Phe Ser Ser Val Leu Thr Val Gly Asn Leu Val Phe Thr
785 790 795 800
Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met Val Leu Lys Ile Ile Ala Met Asp Pro
805 810 815
Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly Trp Asn Ile Phe Asp Gly Ile Ile Val
820 825 830
Ser Leu Ser Leu Met Glu Leu Gly Leu Ser Asn Val Glu Gly Leu Ser
835 840 845
Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser
850 855 860

Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly

865 870 875 880

Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe

885

890

895

Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Glu Cys Val

900

905

910

Cys Lys Ile Asn Asp Asp Cys Thr Leu Pro Arg Trp His Met Asn Asp

915

920

925

Phe Phe His Ser Phe Leu Ile Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp

930

935

940

Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys Met Glu Val Ala Gly Gln Thr Met Cys

945

950

955

960

Leu Ile Val Phe Met Leu Val Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu

965

970

975

Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ser Asp Asn Leu

980

985

990

Ala Ala Thr Asp Asp Asp Asn Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ala Val

995

1000

1005

Gly Arg Met Gln Lys Gly Ile Asp Tyr Val Lys Asn Lys Met Arg Glu

1010

1015

1020

Cys Phe Gln Lys Ala Phe Phe Arg Lys Pro Lys Val Ile Glu Ile His

1025

1030

1035

1040

Glu Gly Asn Lys Ile Asp Ser Cys Met Ser Asn Asn Thr Gly Ile Glu

1045

1050

1055

Ile Ser Lys Glu Leu Asn Tyr Leu Arg Asp Gly Asn Gly Thr Thr Ser

1060

1065

1070

Gly Val Gly Thr Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr Val Ile Asp Glu Asn

1075

1080

1085

Asp Tyr Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Ser Leu Thr Val Thr Val Pro
1090 1095 1100
Ile Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu Asn Leu Asn Thr Glu Glu Phe
1105 1110 1115 1120
Ser Ser Glu Ser Glu Leu Glu Glu Ser Lys Glu Lys Leu Asn Ala Thr
1125 1130 1135
Ser Ser Ser Glu Gly Ser Thr Val Asp Val Val Leu Pro Arg Glu Gly
1140 1145 1150
Glu Gln Ala Glu Thr Glu Pro Glu Glu Asp Phe Lys Pro Glu Ala Cys
1155 1160 1165
Phe Thr Glu Gly Cys Ile Lys Lys Phe Pro Phe Cys Gln Val Ser Thr
1170 1175 1180
Glu Glu Gly Lys Gly Lys Ile Trp Trp Asn Leu Arg Lys Thr Cys Tyr
1185 1190 1195 1200
Ser Ile Val Glu His Asn Trp Phe Glu Thr Phe Ile Val Phe Met Ile
1205 1210 1215
Leu Leu Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Ile Glu Gln
1220 1225 1230
Arg Lys Thr Ile Lys Thr Met Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr
1235 1240 1245
Tyr Ile Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly Phe
1250 1255 1260
Gln Thr Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val
1265 1270 1275 1280
Asp Val Ser Leu Val Ser Leu Val Ala Asn Ala Leu Gly Tyr Ser Glu
1285 1290 1295
Leu Gly Ala Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro Leu
1300 1305 1310

Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn Ala Leu

1315 1320 1325
Val Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val Cys Leu Ile

1330 1335 1340
Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys

1345 1350 1355 1360
Phe Tyr His Cys Val Asn Met Thr Thr Gly Asn Met Phe Asp Ile Ser

1365 1370 1375
Asp Val Asn Asn Leu Ser Asp Cys Gln Ala Leu Gly Lys Gln Ala Arg

1380 1385 1390
Trp Lys Asn Val Lys Val Asn Phe Asp Asn Val Gly Ala Gly Tyr Leu

1395 1400 1405
Ala Leu Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr

1410 1415 1420
Ala Ala Val Asp Ser Arg Asp Val Lys Leu Gln Pro Val Tyr Glu Glu

1425 1430 1435 1440
Asn Leu Tyr Met Tyr Leu Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser

1445 1450 1455
Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn

1460 1465 1470
Gln Gln Lys Lys Lys Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu

1475 1480 1485
Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys Pro

1490 1495 1500
Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Ala Asn Lys Phe Gln Gly Met Val Phe

1505 1510 1515 1520
Asp Phe Val Thr Arg Gln Val Phe Asp Ile Ser Ile Met Ile Leu Ile

1525 1530 1535

Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu Thr Asp Asp Gln Gly Lys
1540 1545 1550
Tyr Met Thr Leu Val Leu Ser Arg Ile Asn Leu Val Phe Ile Val Leu
1555 1560 1565
Phe Thr Gly Glu Phe Val Leu Lys Leu Val Ser Leu Arg His Tyr Tyr
1570 1575 1580
Phe Thr Ile Gly Trp Asn Ile Phe Asp Phe Val Val Val Ile Leu Ser
1585 1590 1595 1600
Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Glu Met Ile Glu Lys Tyr Ser Val Ser
1605 1610 1615
Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu
1620 1625 1630
Arg Leu Ile Lys Gly Ala Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu Phe Ala Leu
1635 1640 1645
Met Met Ser Leu Pro Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu
1650 1655 1660
Val Met Phe Ile Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr Val
1665 1670 1675 1680
Lys Lys Glu Ala Gly Ile Asp Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr Phe Gly
1685 1690 1695
Asn Ser Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp
1700 1705 1710
Gly Leu Leu Ala Pro Ile Leu Asn Ser Ala Pro Pro Asp Cys Asp Pro
1715 1720 1725
Asp Thr Ile His Pro Gly Ser Ser Val Lys Gly Asp Arg Gly Asp Pro
1730 1735 1740
Ser Val Gly Ile Phe Phe Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser Phe Leu
1745 1750 1755 1760

Val Val Val Asn Met Tyr Ile Ala Val Ile Leu Glu Asn Phe Ser Val
1765 1770 1775
Ala Thr Glu Glu Ser Ala Glu Pro Leu Ser Glu Asp Asp Phe Glu Met
1780 1785 1790
Phe Tyr Glu Val Trp Glu Lys Phe Asp Pro Asp Ala Thr Gln Phe Ile
1795 1800 1805
Glu Phe Ser Lys Leu Ser Asp Phe Ala Ala Ala Leu Asp Pro Pro Leu
1810 1815 1820
Leu Ile Ala Lys Pro Asn Lys Val Gln Leu Ile Ala Met Asp Leu Pro
1825 1830 1835 1840
Met Val Ser Gly Asp Arg Ile His Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala Phe
1845 1850 1855
Thr Lys Arg Val Leu Cys Glu Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu Arg Ile
1860 1865 1870
Gln Met Glu Asp Arg Phe Met Ala Ser Asn Pro Ser Lys Val Ser Tyr
1875 1880 1885
Glu Pro Ile Thr Thr Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu Glu Val Ser Ala
1890 1895 1900
Ala Ile Ile Gln Arg Asn Phe Arg Cys Tyr Leu Leu Lys Gln Arg Leu
1905 1910 1915 1920
Lys Asn Ile Ser Ser Asn Tyr Asn Lys Glu Ala Ile Lys Gly Arg Ile
1925 1930 1935
Asp Leu Pro Ile Lys Gln Asp Met Ile Ile Asp Lys Leu Asn Gly Asn
1940 1945 1950
Ser Thr Pro Glu Lys Thr Asp Gly Ser Ser Ser Thr Thr Pro Pro Pro
1955 1960 1965
Ser Tyr Asp Ser Val Thr Lys Pro Asp Lys Glu Lys Phe Glu Lys Asp
1970 1975 1980

Lys Pro Glu Lys Glu Ser Lys Gly Lys Glu Val Arg Glu Asn Gln Lys

1985

1990

1995

2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04956

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C12N15/09, C07K14/47, C07K16/18, C12P21/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C12N15/09, C07K14/47, C07K16/18, C12P21/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

GenBank/EMBL/DDBJ/Geneseq, WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | M. S. Malo et al., "Localization of a putative human brain sodium channel gene (SCN1A) to chromosome band 2q24 Cytogenet Cell Genet", (1994), Vol.67, pages 178 to 186 | 1, 3, 5, 7 |
| X | Masaharu N. et al., "Existence of distinct sodium channel messenger RNAs in rat brain", Nature, (1986), Vol.320, pages 188 to 192 | 1, 3, 5, 7 |
| X | Chiung-Mei Lu et al., "Isolation of a Human-Brain Sodium-Channel Gene Encoding Two Isoforms of the Subtype III α -Subunit", J. Mol. Neurosci., (1998), Vol.10, pages 67 to 70 | 2, 4, 6, 8 |
| X | Toshiaki K. et al., "Primary structure of rat brain sodium channel III deduced from the cDNA sequence", FEBS Lett., (1988), Vol.228, No.1, pages 187 to 194 | 2, 4, 6, 8 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 September, 2001 (03.09.01)Date of mailing of the international search report
11 September, 2001 (11.09.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04956

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/04956

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

The inventions as set forth in claims 1, 3, 5 and 7 relate to the sodium channel SCN1A, while the inventions as set forth in claims 2, 4, 6 and 8 relate to the sodium channel SCN3A. It is recognized that the matters common to these inventions reside in the clarification of the amino acid sequences of human sodium channel α subunits and the clarification of the base sequences of human genes encoding the same. As the results of search, however, it has been clarified that these matters are described in documents which had been publicly known prior to the application of the present case and thus are not novel (see, Cytogenet Cell Genet, 1994, Vol. 67, pp.178-186, J. Mol. Neurosci., 1998, Vol. 10, pp.67-70).

Moreover, no fundamental skeleton, which is not observed in the prior art, can be found out in the amino acid sequences as set forth in claims 1 and 2 or the base sequences as set forth in claims 5 and 6.

Therefore, it is considered that there is neither any technical matter under the provision of the second sentence in Rule 13.2 of the PCT nor any technical relationship under the provision of Rule 13 of the PCT between the group of the inventions of claims 1, 3, 5 and 7 and the group of the inventions of claims 2, 4, 6 and 8.

Such being the case, the present application fails to satisfy the requirement of unity of invention.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C12N15/09、C07K14/47、C07K16/18、C12P21/08

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C12N15/09、C07K14/47、C07K16/18、C12P21/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
GenBank/EMBL/DBJ/Geneseq,
WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリ* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|----------------|---|------------------|
| X | M. S. Malo et al. Localization of a putative human brain sodium channel gene (SCN1A) to chromosome band 2q24 Cytogenet Cell Genet, 1994, Vol. 67, pp. 178-186. | 1, 3, 5, 7 |
| X | Masaharu N. et al. Existence of distinct sodium channel messenger RNAs in rat brain. Nature, 1986, Vol. 320, pp. 188-192. | 1, 3, 5, 7 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.09.01

国際調査報告の発送日

11.09.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

木村 順子

電話番号 03-3581-1101 内線 3488

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | Chiung-Mei Lu et al. Isolation of a Human-Brain Sodium-Channel Gene Encoding Two Isoforms of the Subtype III α -Subunit. J. Mol. Neurosci., 1998, Vol. 10, pp. 67-70. | 2, 4, 6, 8 |
| X | Toshiaki K. et al. Primary structure of rat brain sodium channel III deduced from the cDNA sequence. FEBS Lett., 1988, Vol. 228, No. 1, pp. 187-194. | 2, 4, 6, 8 |

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

理由は特別ページ参照のこと。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求項 1, 3, 5 及び 7 に係る発明はナトリウムチャンネル SCN1A に係る発明、請求項 2, 4, 6 及び 8 に係る発明はナトリウムチャンネル SCN3A に係る発明であって、両者に共通する事項は、ヒトのナトリウムチャンネル α サブユニットのアミノ酸配列並びにそれらをコードするヒト遺伝子の塩基配列を明らかにした点と認められる。しかしながら、調査の結果、該事項は本願出願前公知の文献に記載されており (Cytogenet Cell Genet, 1994, Vol. 67, pp. 178-186., J. Mol. Neurosci., 1998, Vol. 10, pp. 67-70. 等参照)、新規な事項ではないことが明らかになった。

また、請求項 1 及び 2 に記載のアミノ酸配列、又は、請求項 5 及び 6 に記載の塩基配列において、先行技術に見られない共通の基本骨格を見出すこともできない。

従って、請求項 1, 3, 5 及び 7 に係る発明と、請求項 2, 4, 6 及び 8 に係る発明との間に、PCT 規則 13.2 の第 2 文の意味における特別な技術的事項を認めることはできず、両者の間に、PCT 規則 13 の意味における技術的な連関を見出すことはできない。

よって、本願は、発明の単一性を満たしていない。